

---

ANNALES  
DE  
L'INSTITUT PASTEUR

---

TUBERCULOSE PULMONAIRE EXPÉRIMENTALE

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU PROCESSUS OBTENU PAR INJECTION VEINEUSE

PAR LE D<sup>r</sup> A. BORREL, DE MONTPELLIER,

Licencié ès sciences.

(Travail du laboratoire de M. METCHNIKOFF, à l'Institut Pasteur.)

---

La question de la tuberculose pulmonaire est une des grandes questions qui ont préoccupé de tout temps les anatomo-pathologistes.

Avant d'arriver à la description des faits précis qui nous sont fournis actuellement par l'expérimentation, il n'est pas sans intérêt de passer rapidement en revue les diverses opinions émises sur la véritable signification des processus tuberculeux dans le poumon.

Avant Laënnec, on rattachait la tuberculose pulmonaire aux processus inflammatoires; les produits tuberculeux étaient l'indice et la conséquence d'inflammations chroniques.

Laënnec, bien avant la découverte de l'agent spécifique, avait su voir (*Traité de l'auscultation médiate*) que la tuberculose n'est pas une résultante des inflammations ordinaires, comme le prétendait l'école de Broussais; pour lui, les tubercules sont de véritables corps étrangers qui se développent dans le poumon et peuvent se développer dans tous les organes; il reconnaît deux formes à la tuberculose pulmonaire: la granulation tuberculeuse et l'infiltration tuberculeuse, en spécifiant que dans l'infiltration il ne s'agit pas d'une nodosité, mais d'une pénétration égale de tout le parenchyme.

Virchow <sup>1</sup> n'a voulu voir que la granulation, le tubercule grain; pour lui, le tubercule est un nodule qui au moment de son premier développement possède la structure cellulaire et provient du tissu conjonctif: néoplasie pauvre, misérable, toujours miliaire. Virchow a raison de distinguer le tubercule granulation, il a tort de le faire dériver du tissu conjonctif: il est vrai qu'à cette époque on ne pouvait apprécier toute l'importance des leucocytes et des cellules lymphatiques dans les processus inflammatoires, si bien établie depuis par les travaux de M. Metchnikoff. Il a eu le tort aussi de ne pas accepter comme produits tuberculeux les infiltrations tuberculeuses de Laënnec, mais il n'avait pas à cette époque la notion du bacille pour établir étiologiquement la nature de ces produits. La notion de forme était pour lui la question dominante.

« Laënnec, dit Virchow, a introduit dans la question du tubercule une confusion qui sera bien difficile à dissiper... L'infiltration s'écartait complètement de l'idée ancienne; il ne s'agissait plus d'une nodosité, mais d'une pénétration égale de tout le parenchyme. On tendait à quitter la voie suivie par l'antiquité, la forme n'était plus comptée pour rien. On en arriva à considérer l'état caséeux du tubercule comme un caractère commun à toutes les variétés de produits tuberculeux. C'est ainsi qu'on en est venu à penser que le tubercule pouvait se former dès que, dans un exsudat quelconque, les parties liquides étant résorbées, cet exsudat s'épaissit, devient trouble, perd sa transparence, prend l'aspect caséeux et reste dans cet état au sein des organes... C'est ce qui a conduit Reinhardt à dire que la tuberculose est le résultat de la transformation des produits inflammatoires, et que toute masse caséeuse est du pus épaissi. Il n'aurait pas commis cette erreur s'il s'en était tenu à l'idée de nodosité. *Tout ce qui se produit dans le cours de la tuberculose et qui n'a pas la forme de nodule est un produit inflammatoire épaissi et n'a aucun rapport avec le tubercule.* »

Dans la tuberculose pulmonaire, Virchow ne voit donc que les granulations telles qu'on peut les rencontrer dans tous les organes. Il méconnaît tout un côté de la tuberculose pulmonaire.

Grancher <sup>1</sup> tombe dans l'excès contraire et ne voit dans toute

1. VIRCHOW, *Pathologie cellulaire*.

2. *De l'unité de la phtisie*. — Thèse de Paris, 1873.



la tuberculose pulmonaire qu'un processus pneumonique. Citons les conclusions de son travail sur l'unité de la phtisie :

« La définition de Virchow est trop étroite, puisqu'elle ne comprend que la granulation tuberculeuse adulte. Il faut ajouter à cette forme typique les jeunes nodules visibles au microscope seulement, et les amas irréguliers de tissu cellulo-embryonnaire qui ont la même structure et la même destinée que le tubercule, et qu'on rencontre soit dans la granulie aiguë, soit dans les pneumonies caséeuses sans granulations.

« La forme n'est pas un caractère absolu, puisque le tubercule peut se présenter sous la forme infiltrée.

« Si l'origine épithéliale des cellules catarrhales du début de la pneumonie caséeuse est probable, il n'est pas prouvé que l'épithélium n'entre pour rien dans la formation des petites cellules, et je crois qu'il y entre pour une grande part. Le siège du tubercule nodulaire ne diffère pas de celui de la pneumonie caséeuse. Dans les deux cas, les alvéoles sont comblés par des cellules nées de la paroi. Seulement le tubercule est formé de petites cellules cohérentes, et la pneumonie au début de grandes cellules libres. »

Tout est pneumonie pour M. Grancher dans la tuberculose pulmonaire, et c'est dans le processus alvéolaire qu'il fait consister l'unité de la tuberculose.

Baumgarten <sup>1</sup> accentue encore cette idée de l'identité des processus granulique et pneumonique : « Histologiquement parlant, la tuberculose miliaire n'est pas autre chose qu'une pneumonie miliaire caséeuse, et la pneumonie caséeuse chronique n'est pas autre chose qu'un processus tuberculeux du poumon. »

Comme le travail de Baumgarten, basé sur l'expérimentation, a eu un très grand retentissement, il est nécessaire, au début de notre étude, d'en donner une analyse sommaire.

Baumgarten rendait les animaux tuberculeux par l'injection de bacilles dans la chambre antérieure de l'œil, et sacrifiait les animaux à divers intervalles.

« Les premiers jours, on ne distingue rien macroscopiquement, mais le microscope montre une karyokinèse des diverses cellules fixes dans les endroits envahis par les bacilles. Les bacilles

1. *Ueber Tuberkel und Tuberkulose.*



s'arrêtent dans la paroi des alvéoles et des bronchioles, ils se fixent alors en partie sur les cellules endothéliales des capillaires, en partie dans le tissu conjonctif inter-alvéolaire. Là ils déterminent un processus d'irritation.

L'épithélium alvéolaire se détache de la membrane basale, tombe à l'intérieur de l'alvéole, le protoplasma de la cellule devient granuleux, tandis que les cellules endothéliales des vaisseaux conservent leur transparence. Pour Baumgarten, les cellules intra-alvéolaires sont indiscutablement des cellules épithéliales; le doute n'est même pas possible.

Dans le tissu conjonctif des septa interlobulaires, dans la paroi des vaisseaux et des bronches ou dans les follicules lymphatiques, c'est toujours le même processus karyokinétique, provoqué par la présence des bacilles.

Quelques jours plus tard, les tubercules peuvent se constater à l'œil nu... Quelques jours plus tard encore, l'étude histologique montre que les tubercules volumineux sont formés d'un réseau d'alvéoles dont l'intérieur est bondé de cellules épithélioïdes... Quatorze jours après l'apparition de la tuberculose, les tubercules deviennent caséux. L'évolution ultérieure ne présente plus rien de particulier, de nouveaux tubercules continuent à se former et fusionnent avec les anciens; ils forment des masses caséuses. Plus tard, quand la caséification est générale, il est difficile de distinguer cette caséification tuberculeuse de la pneumonie lobaire ou lobulaire soit spontanée, soit provoquée artificiellement par inhalation de bacilles ou par injection directe de la matière tuberculeuse dans le poumon.

« Dans ce cas, l'infiltration du poumon est beaucoup plus rapide, le processus tuberculeux est provoqué tout de suite dans un certain nombre de nodules, l'apparition des leucocytes est plus précoce et leur nombre plus considérable. Il est vrai qu'on n'a pas observé dans ce cas de processus karyokinétique, mais l'identité de structure du tubercule miliaire et du tubercule consécutif à l'inhalation permet de penser que les mêmes lois histogénétiques sont applicables à ces deux cas. »

Cette dernière phrase de Baumgarten est remarquable, et montre bien que toute sa tuberculose pulmonaire, basée simplement sur la constatation de figures de karyokinèse dans le poumon, est loin d'être une interprétation exacte et méthodique



des faits... « Quelques jours plus tard, quelques jours plus tard », telle est la formule ordinaire de ses constatations; mais comment s'enchaînent tous ces phénomènes, quel est le lien qui unit les quatre tableaux que nous fait passer sous les yeux le savant allemand, voilà ce qu'on ne trouve pas dans ce travail qui peut paraître *a priori* basé sur une expérimentation rigoureuse.

Comment des cellules d'origines si diverses (cellules alvéolaires, épithélium pulmonaire, endothélium des vaisseaux, cellules des follicules lymphatiques, épithélium des bronches) arrivent-elles à former les cellules épithéloïdes des granulations? On ne le voit pas très bien.

En réalité, nous verrons combien la tuberculose pulmonaire est différente, et combien une méthode d'inoculation qui aura pour but de mettre en contact *immédiat* bacilles et éléments des tissus du poumon nous permettra de suivre avec la plus grande rigueur, et jour pour jour, l'enchaînement des faits qui surviennent dans la tuberculose pulmonaire.

L'infection du poumon par la voie veineuse aura l'avantage de nous montrer *à coup sûr et sans traumatisme* les premiers termes de l'infection, la réaction immédiate de l'organisme, la formation rapide de véritables granulations tuberculeuses dans les vaisseaux mêmes. Ces granulations initiales, véritables tubercules d'inoculation, évolueront pendant un certain temps sans provoquer d'autre réaction apparente, et aboutiront à la caséification vers le vingtième jour environ.

A ce moment-là, et sans transition aucune, nous assisterons à la généralisation rapide du processus tuberculeux.

La rate, jusque-là normale, se développe très rapidement: de jeunes granulations apparaissent en grand nombre dans tous les organes.

Mais je dois faire remarquer que cette généralisation de la tuberculose au vingtième jour est un processus secondaire, métastatique. Dans le poumon, les tubercules d'inoculation sont caséifiés, tandis que les granulations métastatiques sont à peine visibles dans le foie, les reins et tous les organes.

Dans ce travail, nous ne nous occuperons que du poumon, et nous serons amenés à distinguer ce processus secondaire constitué par la formation de granulations nombreuses, autour des vaisseaux, sous la plèvre.



L'étude du processus pulmonaire nous amènera à voir que les granulations tuberculeuses à cette seconde période sont toujours développées dans les lymphatiques et aux dépens d'éléments lymphatiques.

Dans le poumon, comme dans les séreuses où Kiener <sup>1</sup> l'a signalée le premier, nous aurons à constater l'élection des tubercules autour des vaisseaux; nous verrons que cette élection est due à cette particularité que les tubercules se développent presque exclusivement dans le système lymphatique.

Le système lymphatique est la gangue où se développent les tubercules, et non le tissu conjonctif, comme le prétend Virchow: la cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique, et ne dérive pas tantôt d'une cellule pulmonaire, tantôt d'une cellule hépatique, tantôt d'une cellule rénale. Les épithéliums, lorsqu'ils prolifèrent, produisent de l'épithélium et non pas des cellules tuberculeuses.

Ces granulations lymphatiques, si faciles à étudier dans le poumon, constituent les véritables tubercules de la plupart des savants: ce sont les granulations tuberculeuses de Laënnec, les granulations miliaires de Cruveilhier, les tubercules nodulaires de Virchow, les granulations fibro-plastiques de Robin, Empis, etc.

Andral <sup>2</sup> parle de ces tubercules lorsqu'il s'exprime ainsi:

« Puisqu'en effet les tubercules peuvent se développer dans tous les organes, et que partout c'est dans l'intimité de leur trame qu'ils prennent naissance, on ne voit pas pourquoi l'on admettrait que dans le poumon ce sont les vésicules aériennes qui leur servent de matrice... Il serait fort singulier que, tandis que partout ailleurs, la matière tuberculeuse prend naissance dans la profondeur même des différentes trames organiques, il n'en fût pas de même pour le poumon, et que, là seulement, contrairement à tout ce qu'on sait d'ailleurs, elle ne fût autre chose que le résultat d'une sécrétion viciée de la membrane qui tapisse les dernières extrémités des bronches... »

Ces granulations lymphatiques périvasculaires existent en effet dans le poumon, comme elles existent dans les autres organes (qui feront l'objet de travaux ultérieurs); mais dans le poumon, à cause de la structure même de l'organe, nous verrons

1. KIENER, *Tuberculose dans les séreuses* (Comptes Rendus, 26 janvier 1880).

2. ANDRAL, 3<sup>e</sup> édit. de Laënnec, note, vol. II, page 20.



que la matière tuberculeuse peut se présenter sous la forme infiltrée, et nous serons amenés à cette conclusion que le processus pneumonique tuberculeux n'est pas dû à la desquamation des cellules épithéliales des alvéoles, mais à l'épanchement dans les alvéoles d'éléments lymphatiques identiques à ceux que nous trouvons dans les tubercules intra-lymphatiques.

### MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

Pour étudier histologiquement la réaction de l'organisme vis-à-vis du bacille tuberculeux, le poumon, malgré sa structure relativement complexe, me paraissait être le premier organe à étudier, et cela pour plusieurs raisons :

1<sup>o</sup> Par l'injection de cultures pures de tuberculose humaine dans la veine de l'oreille du lapin, on détermine dans le poumon un processus tuberculeux dont on peut suivre les diverses phases avec la chronologie la plus rigoureuse. Le poumon est le premier organe où sont envoyés les bacilles après leur introduction dans le système circulatoire ; il retient à la façon d'un filtre la plus grande partie des bacilles injectés.

2<sup>o</sup> On évite par ce mode d'inoculation les complications du processus dues aux lésions traumatiques inséparables de toute inoculation par piqûre directe. Les expériences de Baumgarten sur la cornée ne sont pas exemptes de ce reproche, et à plus forte raison les expériences de M. Kostenisch et Volkow<sup>1</sup> dans leur étude de la tuberculose rénale.

L'histogénèse du tubercule sur laquelle on discute toujours n'est donc pas si simple par elle-même : il est tout à fait inutile de la compliquer par des lésions de nature purement traumatique.

Pour cette inoculation intra-veineuse, il est nécessaire de prendre quelques précautions dans la préparation de la matière à inoculation.

Il est tout à fait indispensable d'obtenir un liquide d'injection ne tenant pas en suspension des grumeaux bacillaires capables d'amener des embolies dans les vaisseaux de l'organe, et de déterminer ainsi des phénomènes qui n'ont rien à voir avec le processus tuberculeux. Avec une baguette de verre, on broie

1. Développement du tubercule expérimental (*Arch. de méd. expérin.*, nov. 1892).

soigneusement la culture dans le tube même où elle s'est développée, afin de dissocier autant que possible les écailles sèches formées par l'agglomération des bacilles à la surface de la gélose. En opérant à sec, on obtient facilement ce résultat; on ajoute ultérieurement et peu à peu la quantité de bouillon nécessaire à l'inoculation. On a ainsi un liquide trouble tenant en suspension les bacilles bien isolés. On peut encore, pour plus de sûreté, laisser déposer les flocons incomplètement dissociés, dans un verre à pied préalablement stérilisé.

Chaque lapin, dans mes expériences, recevait deux centimètres cubes d'une paréille émulsion, les cultures étaient toujours jeunes et n'avaient jamais plus d'un mois de date après leur sortie de l'étuve.

#### TECHNIQUE DES PRÉPARATIONS

Je me suis servi, comme fixateurs, soit du sublimé acide :

Sublimé à saturation dans l'eau.  
5 0/0 d'acide acétique cristallisable.

ou de la liqueur de Flemming :

Acide chromique à 1 0/0 . . . . .	15 grammes.
Acide osmique à 2 0/0 . . . . .	4 —
Acide acétique glacial . . . . .	1 —

ou d'un mélange de sublimé et de liqueur de Flemming :

Sublimé à saturation . . . . .	500 grammes.
Acide chromique à 1 0/0 . . . . .	500 —
Acide osmique . . . . .	1 —
Acide acétique glacial . . . . .	100 —

Les animaux en expérience étaient sacrifiés par piqûre du bulbe, et les poumons, enlevés immédiatement après la mort, étaient plongés en masse dans le liquide fixateur.

Pour obtenir des coupes bien étalées, totales et d'une lecture facile, il est indispensable, après la mort de l'animal, et avant l'ouverture de la cage thoracique, de lier la trachée, et d'extirper les poumons entiers; on évite ainsi le trop grand ratatinement, et les alvéoles sont en extension physiologique.

Le sublimé, additionné d'acide acétique, est un fixateur



excellent et d'une grande pénétration; après un séjour de cinq à six heures des poumons entiers dans le fixateur, on peut déjà pratiquer des incisions, pour permettre une pénétration encore plus rapide; on n'a pas à ce moment à redouter la rétraction du poumon.

En douze heures, les poumons sont complètement fixés.

Du sublimé, les pièces sont portées directement dans la série des alcools à 60, 80, 96, 100 degrés, à intervalles de vingt-quatre heures; puis, dans le toluène, vingt-quatre heures; dans un mélange à parties égales de paraffine et de toluène, vingt-quatre heures; dans la paraffine, vingt-quatre heures.

Les coupes comprennent toujours un lobe entier, et, par cela même, permettent de voir dans chacune l'ensemble des lésions déterminées dans les différents systèmes constituant le poumon.

Il est facile d'obtenir des coupes très fines, totales et très bien étalées, en suivant le procédé que je décris en note <sup>1</sup>; il me paraît très pratique et m'a été très utile.

#### MÉTHODE DE COLORATION APRÈS LE SUBLIMÉ

Les coupes fixées sur le porte-objet, il est facile de les traiter par tous les réactifs. Sans cette méthode des coupes collées sur lames, il est impossible de faire une étude sérieuse du poumon.

Le sublimé ne gêne en rien les colorations bactériologiques, et me paraît devoir remplacer avantageusement l'alcool, qui est l'idéal des mauvais fixateurs.

Toutes les méthodes de coloration du bacille tuberculeux sont applicables aux pièces fixées par le sublimé. Je dois donner ici une méthode de coloration du bacille, inédite, je crois, et due à M. le docteur Kühne; elle m'a été communiquée oralement

1. Les coupes faites sont recueillies à la surface d'un bain tiède (dans une boîte Petri, par exemple, placée sur une plaque chauffante); les coupes, quelles que soient leurs dimensions, s'étalent instantanément à la surface de l'eau, dont la température ne doit jamais atteindre le point de fusion de la paraffine employée. Ainsi étalées, les coupes sont recueillies sur des bandes de papier mousseline et décalquées sur les lames enduites d'une couche d'albumine, séchées rapidement par le papier, et chauffées pour produire l'adhésion de la coupe.



par lui, à Wiesbaden, dans son laboratoire, quelques jours à peine avant que la mort soit venue interrompre ses travaux.

Cette méthode est basée sur l'emploi de l'aniline chlorhydrique comme agent de différenciation (*Salzsaures Anilin*). Ce sel a un pouvoir décolorant très grand, et il a l'avantage d'être beaucoup moins nuisible aux éléments des tissus que les acides employés jusqu'ici comme agents de différenciation du bacille; de plus, l'action de l'aniline chlorhydrique peut être prolongée longtemps sans inconvénient et sans amener la décoloration ultérieure du bacille, mais son pouvoir décolorant est si grand que quelques secondes suffisent pour amener la décoloration complète par l'alcool des éléments des tissus et des microorganismes autres que le bacille tuberculeux.

On colore le bacille tuberculeux par le liquide de Ziehl (dix minutes à un quart d'heure) et on traite les lames par une solution d'aniline chlorhydrique à 2/00 dans l'eau. Puis, on enlève la matière colorante par l'alcool, et l'on monte.

C'est une méthode de coloration du bacille très sûre et très simple. La technique des préparations, après la fixation par le sublimé pour la coloration du bacille, se résume donc en ceci :

1<sup>o</sup> Coloration des noyaux par l'hématoxyline ou mieux l'hématéine<sup>1</sup>; deux minutes suffisent pour obtenir une belle coloration nucléaire;

2<sup>o</sup> Lavage à l'eau;

3<sup>o</sup> Coloration dans le Ziehl, 15 minutes;

4<sup>o</sup> Aniline chlorhydrique à 2/00, quelques secondes;

5<sup>o</sup> Décoloration par l'alcool. Xylol. Baume.

On peut colorer les globules sanguins des capillaires et des protoplasmes par l'aurantia ou le jaune indien en solution aqueuse, après la décoloration du tissu par l'alcool. Cette coloration des globules sanguins est très utile dans toute l'étude de la tuberculose pulmonaire.

Le sublimé permet de voir admirablement toutes les figures

1. L'hématéine remplace très avantageusement l'hématoxyline; elle a l'avantage d'être beaucoup plus commode à préparer, et les solutions se conservent indéfiniment.

A.    50 gr. alun. . . } Faire chauffer à l'ébullition.  
      4,000 gr. eau. . . }

B.    1 gr. hématéine. . . } Mélanger à chaud avec la solution A, laisser  
      50 gr. alcool absolu . } refroidir, filtrer.



de karyokinèse, mais il est incontestable que la fixation par la liqueur de Flemming est bien préférable.

Malheureusement, le liquide de Flemming, excellent fixateur, ne pénètre nullement, et il est impossible de fixer des poumons entiers, comme nous l'avons fait avec le sublimé.

J'ai pu me servir du liquide de Flemming pour l'étude des derniers stades de la tuberculose pulmonaire, alors que le poumon infiltré ne se rétracte pas et qu'on peut, sans inconvénient, couper des tranches minces dans le tissu infiltré. Pour les premiers stades, la liqueur de Flemming n'est d'aucune utilité, car, si l'on découpe des fragments dans les poumons rétractés, on perd, par cette rétraction, tout le bénéfice que l'on pouvait retirer de la fixation du Flemming, les coupes sont beaucoup moins faciles à lire.

Le mélange de sublimé, d'acide chromique et d'acide osmique additionné d'acide acétique, pénètre beaucoup mieux que la liqueur de Flemming et m'a été très utile; les poumons fixés par ce procédé permettent toutes les colorations que permet la liqueur de Flemming et donnent des coupes remarquablement belles.

On peut colorer soit par la safranine, soit par la safranine et le Biondi, comme colorant de fond; on obtient ainsi des préparations où les noyaux sont colorés en rouge par la safranine, les globules sanguins en orange; les protoplasmes prennent des teintes variables et montrent des détails de structure très fins.

J'ai insisté d'une façon particulière sur la technique des préparations. Tous ces détails de fixation et de coloration sont d'une importance très grande, dans l'étude exacte et approfondie des modifications qui surviennent dans le poumon.

Il est indispensable surtout d'avoir des coupes de poumon bien étalées et totales, afin de voir l'ensemble des lésions.

## I. — RÉACTION INITIALE

### *Rôle des leucocytes polynucléaires.*

Pour me rendre compte de ce que deviennent les bacilles immédiatement après leur introduction dans le torrent circulatoire, j'ai sacrifié un animal tout de suite après l'injection.



Le lapin étant attaché sur le plateau à dissection reçoit une injection de bacilles dans la veine de l'oreille : l'injection faite, la seringue mise de côté, on sacrifie séance tenante l'animal, la trachée est liée, la cage thoracique ouverte, et les poumons extirpés plongés immédiatement dans le liquide fixateur.

Quelques minutes suffisent pour ces opérations, et pourtant les faits que l'on observe sur les coupes sont des plus intéressants. Tous les capillaires et les vaisseaux du poumon montrent une leucocytose polynucléaire intense. Le groupement des leucocytes est surtout évident dans les endroits où se trouvent les bacilles : leur présence en certains points indique d'une façon certaine la présence des bacilles.

A un fort grossissement, il est facile de voir que la plupart sont inclus dans les leucocytes. Le phénomène n'est pas limité aux seuls capillaires où se trouvent des agglomérations confuses de leucocytes contenant des bacilles, mais les vaisseaux de grandes dimensions, où le courant sanguin devait être très fort, montrent fréquemment des leucocytes parfaitement isolés au centre des amas de globules rouges, et ces leucocytes contiennent des bacilles.

Dans ces gros vaisseaux, mieux que dans les capillaires, on peut se rendre compte de la réalité de cette incorporation rapide. La figure 1, pl. X, nous montre la coupe d'un vaisseau où l'on voit les globules sanguins tassés, devenus polygonaux par la pression, et ne laissant entre eux aucun intervalle. Le protoplasma des leucocytes polynucléaires, beaucoup moins coloré par l'aurantia, apparaît comme une vacuole au milieu des globules rouges. Le noyau des leucocytes est coloré en violet par l'hématéine, et les bacilles colorés en rouge apparaissent manifestement contenus dans le protoplasma.

Lorsque le leucocyte est allongé dans un sens déterminé, on peut voir le noyau étiré dans le même sens, et les bacilles eux-mêmes disposés en série linéaire suivant la même direction.

Quelquefois un petit amas bacillaire se trouve arrêté dans un capillaire du poumon ; la masse des leucocytes disposés autour de lui est souvent très considérable et ceux-ci forment une barrière à plusieurs rangs : ils contiennent presque tous des bacilles. Certains sont déjà éloignés du foyer principal et sont libres dans



les capillaires avoisinants. C'est ce qui est représenté dans la figure 2, planche X.

Étant donnée la constance du phénomène, je considère comme parfaitement établi ce fait que les bacilles introduits dans la circulation sont immédiatement appréhendés par les leucocytes polynucléaires. L'expérience est facile à faire ; plusieurs fois répétée elle m'a toujours donné les mêmes résultats.

L'incorporation des microorganismes et du bacille tuberculeux en particulier, par les éléments migrants de vaisseaux, est donc beaucoup plus rapide qu'on ne pourrait le supposer sur les données d'observateurs patients ayant compté, d'après leurs observations sous le microscope avec la platine chauffante, qu'il faut un quart d'heure à un leucocyte pour englober un microorganisme situé dans son voisinage.

Les coupes de poumons de lapins inoculés dans les mêmes conditions et sacrifiés 10 minutes, une demi-heure, 3 heures, 14 heures après l'inoculation, montrent toujours les mêmes faits : une leucocytose polynucléaire considérable, les bacilles dans les leucocytes.

Mais déjà au bout d'un jour cette leucocytose est beaucoup moins générale dans tous les vaisseaux du poumon. On trouve beaucoup moins de leucocytes isolés porteurs de bacilles dans les capillaires, ce qui était le cas ordinaire et constant dans les coupes des premiers instants. Les points où l'on rencontre leucocytes et bacilles sont de plus en plus localisés, soit par le fait d'une accumulation de ces leucocytes en ces endroits, soit parce que beaucoup de leucocytes isolés disparaissent emportés par le torrent circulatoire, et vont se fixer dans d'autres organes dont l'étude n'entre pas dans le cadre de ce travail.

Du premier au second jour, les coupes ne montrent rien de particulier ; toujours il est facile de retrouver les bacilles dans les points où l'on trouve des leucocytes polynucléaires. Mais, au troisième jour, ces leucocytes commencent à subir un processus de dégénération : le noyau devient homogène et trouble, on ne voit dans son intérieur ni réseau, ni corpuscules chromatiques, il se fragmente de plus en plus, se présente sous forme de gouttelettes chromatiques, parfois très petites, sorte de poussière de noyau. A partir du cinquième jour, on ne voit plus trace de leucocytes polynucléaires ; nous verrons ultérieurement quels sont les éléments qui font disparaître ces débris.

Les leucocytes polynucléaires sont donc impuissants dans la lutte contre le bacille et sont tués par lui; mais il n'en est pas moins évident qu'ils incorporent les bacilles dès la première heure, et je ne puis en aucune façon souscrire aux idées émises par M. Kostenisch<sup>1</sup> et Volkow dans leur mémoire sur la tuberculose oculaire et rénale.

Ces auteurs, en introduisant directement par piqûre les bacilles dans l'œil ou dans le rein, remarquent un stade de leucocytose polynucléaire qui commence à la troisième heure.

« Les leucocytes polynucléaires abondent dans les vaisseaux environnant les foyers et se propagent autour de ces derniers. Les jours suivants, l'accumulation des leucocytes polynucléaires augmente de plus en plus : ils sont disposés en foyers. Dans ces foyers, on trouve presque toujours des bacilles, pour la présence desquels les leucocytes polynucléaires sont de bons indicateurs. Très souvent, les bacilles et les leucocytes se trouvent dans un voisinage immédiat... Les leucocytes n'affectent avec les bacilles que des rapports de voisinage. Nous n'avons pas pu nous convaincre que ces leucocytes engloberaient souvent les bacilles... Ni dans les vaisseaux, ni dans les voies lymphatiques environnant le foyer d'infection, nous n'avons vu des leucocytes contenant des bacilles... »

Dans le poumon et par l'inoculation intra-veineuse, cette incorporation des bacilles est de toute évidence, et je dois la considérer comme un fait démontré.

D'ailleurs les leucocytes polynucléaires sont de bons indicateurs de la présence des bacilles d'après M. Kostenisch et Volkow eux-mêmes; les bacilles jouissent à un haut degré de la propriété d'attirer les éléments migratiles. (STRAUS, Histogenèse du tubercule. *Revue de la tuberculose*, n° 4, page 29.)

Cette leucocytose polynucléaire est la caractéristique des premiers moments de l'infection tuberculeuse.

Nous avons vu qu'au troisième jour déjà, le rôle des leucocytes polynucléaires est terminé. — Beaucoup de leucocytes chargés de bacilles ont disparu du poumon. Un certain nombre sont restés localisés dans les vaisseaux mêmes du poumon; d'autres sont sortis des vaisseaux et ont passé dans les alvéoles.

1. *Loc. cit.*



Nous voyons donc que dans le poumon vont prendre naissance deux processus bien distincts :

*Un processus intra-vasculaire ;*

*Un processus alvéolaire.*

#### A. — PROCESSUS INTRA-VASCULAIRE.

*Réaction des leucocytes mononucléaires. — Formation des cellules géantes intra-vasculaires. Constitution des tubercules primitifs intra-vasculaires.*

A la fin du deuxième jour, pendant la désintégration des leucocytes polynucléaires, on constate dans les vaisseaux et les capillaires dilatés, aux endroits où se trouvent réunis bacilles et leucocytes polynucléaires, l'arrivée de nouveaux éléments dont le rôle sera plus durable : ce sont de grandes cellules à noyau unique, vésiculeux, gros et peu chromatique, à protoplasma abondant, présentant des expansions nombreuses. Étant donné leur siège intra-vasculaire, leur signification n'est pas douteuse : ce sont les grands leucocytes mononucléaires.

Les leucocytes mononucléaires siègent toujours à la périphérie du vaisseau ou du capillaire, le centre est occupé par les bacilles et les amas de leucocytes polynucléaires.

L'arrivée des mononucléaires marque toujours l'apparition de nombreuses cellules géantes intra-vasculaires. — Pour suivre d'une façon rigoureusement exacte la chronologie des faits, c'est ici que je dois discuter l'origine et la signification de la cellule géante.

##### (a) DE LA CELLULE GÉANTE

Pour les uns, elle résulte de la multiplication du noyau dans l'intérieur d'une même cellule dont le protoplasma ne se divise pas ; pour les autres, la cellule géante résulte de la fusion de plusieurs cellules.

Les cellules géantes dues à la multiplication du noyau par fragmentation ou par lobulation n'ont rien à faire avec les cellules géantes du tubercule. — Arnold s'est surtout occupé de l'étude de pareilles cellules. — On a voulu leur donner le nom barbare

de *mégacaryocytes* (Howel), on pourrait peut-être les appeler simplement *cellules à noyau bourgeonnant*.

On a donné le nom de *polycaryocytes* aux cellules géantes de la tuberculose. — Le nom de *cellule géante* consacré par l'usage me paraît devoir être réservé à cette catégorie de cellules. — Ce sont les cellules géantes que l'on trouve dans la tuberculose, la lèpre. Depuis longtemps on sait que de pareilles cellules se forment autour de la plupart des corps étrangers introduits dans l'organisme.

Arnold<sup>1</sup> a observé des canalicules où l'épithélium rénal semblait prendre part à la formation des cellules géantes. Gaule<sup>2</sup> pensait aussi que les cellules géantes pouvaient se produire aux dépens de l'épithélium rénal. Il est évident que, dans ces cas, on n'a affaire qu'à une apparence grossière, que de pareilles formes n'ont rien à faire avec la cellule géante, et n'ont aucun rôle à jouer.

Pour Weigert<sup>3</sup>, dans le tubercule, les cellules géantes seraient dues à un processus d'irritation suffisant pour provoquer la division des noyaux, mais non celle du protoplasma. Le centre de la cellule serait nécrosé, la périphérie seule contenant le noyau serait vivante. La formation des cellules géantes de la tuberculose ne me paraît pas demander des explications aussi compliquées. Avec Krause, avec Metchnikoff et bien d'autres, je crois que la cellule géante résulte d'un processus de conglomération pur et simple.

L'injection dans le système circulatoire nous montre ce mode de formation avec la plus grande évidence. Dès le troisième jour, les coupes montrent dans l'intérieur même des vaisseaux de nombreuses cellules géantes, et on les voit pour ainsi dire se constituer autour des amas bacillaires. Ici leur origine n'est pas douteuse : c'est par la fusion des leucocytes mononucléaires qu'elles prennent naissance. Le nombre de noyaux de pareilles masses protoplasmiques peut être quelquefois très considérable; j'ai pu en compter jusqu'à soixante. Bien souvent, dans une même masse plasmique, les noyaux sont disposés par groupes

1. ARNOLD, Ueb. Nierentuberculose.

2. GAULE, *Virch. Arch.* 69.

3. Théorie d. tuberk. Riesenzellen (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1885, page 599).



et presque toujours en collerette à la périphérie. La disposition des noyaux à la périphérie ne me paraît pas bien difficile à comprendre si l'on tient compte de ce fait que dans toute cellule mobile, c'est toujours la partie privée de noyau qui progresse, la portion de la cellule contenant le noyau est toujours la partie retardataire. Un amas bacillaire étant donné, on voit les leucocytes mononucléaires, situés sur la paroi vasculaire, envoyer des expansions dans la direction des bacilles, le noyau restant toujours à la périphérie; ces pseudopodes sont parfois très longs et la cellule géante résulte de la confluence progressive d'un grand nombre de ces prolongements. Dans certains cas, tous les noyaux sont concentrés à un pôle et les bacilles situés dans la partie de la cellule privée de noyaux. (fig. 4, pl. X.) Cette localisation des bacilles dans les portions cellulaires privées de noyaux a été remarquée par tous les observateurs. Elle me paraît s'expliquer très simplement par l'hypothèse que j'émetts ci-dessus.

On constate la formation de pareilles cellules géantes, par le même processus, dans les alvéoles dès les premiers jours de l'inoculation,

La figure 6, planche XI, représente un alvéole pulmonaire contenant un certain nombre de cellules sur la signification desquelles nous aurons à nous étendre ultérieurement; on peut constater le groupement de ces éléments autour d'un amas bacillaire qui occupe le centre de l'alvéole; les cellules voisines sont sur le point de se réunir à l'amas principal. Cette figure montre, prise sur le fait, la formation de la cellule géante.

Dans cette histoire de la genèse des cellules géantes, nous avons parlé tout le temps de cellules mobiles, de prolongements mobiles, de pseudopodes, etc., etc., et rien n'est plus frappant en effet que cette apparence de mobilité des éléments qui entrent en jeu.

La méthode expérimentale a l'avantage de nous faire assister à la genèse de toutes ces formes cellulaires qui, étudiées à l'autopsie par des anatomo-pathologistes, ne donnent l'impression que de cellules mortes.

Cette idée si féconde de la vie cellulaire, de l'attraction réciproque des microorganismes et des cellules, la théorie phagocytaire de l'inflammation, en un mot, si énergiquement soutenue

par M. Metchnikoff, a l'avantage d'animer toutes ces cellules trop considérées jusqu'à lui comme des squelettes.

Lorsqu'il est si facile de se convaincre par l'expérimentation de la réalité de cette vie cellulaire, on va chercher des explications confuses sur l'apparence de pseudopodes dans les cellules géantes :

« Sous l'action des liquides fixateurs, disent M. Kostenisch<sup>1</sup> et « Wolkow, la cellule géante se rétracte, se détache des éléments « environnants et les parties ayant pénétré dans les intervalles « de ces derniers prennent la forme d'appendices ramifiés : les « fibres modifiées réticulaires, et celles du tissu conjonctif, en se « fusionnant avec la cellule géante, contribuent à la formation « de ces appendices. Si on considère la cellule géante dans ses « rapports avec les éléments environnants, on peut se rendre « compte de ses connexions, tandis que si on se figure la cellule « géante à l'état isolé, ces mêmes appendices peuvent suggérer « l'idée erronée de pseudopodes d'une grande cellule amiboïde. »

Telle n'est pas notre opinion, et l'examen de nos préparations ne peut que confirmer la réalité de l'interprétation émise par M. Metchnikoff sur la signification et le rôle de la cellule géante.

Que la cellule géante détruise ou ne détruise pas les bacilles comme c'est le cas dans la tuberculose ou la lèpre, il n'en reste pas moins acquis que la formation de la cellule géante doit être considérée comme un des modes de réaction de l'organisme vis-à-vis d'un corps étranger quelconque.

#### (b) FORMATION DES TUBERCULES INTRA-VASCULAIRES

La formation des cellules géantes dans le vaisseau est un phénomène tout à fait initial et contemporain de l'arrivée des leucocytes mononucléaires dans les points où se trouvent les bacilles. C'est à la fin du deuxième jour et pendant tout le troisième que se passent tous ces faits. Au troisième jour, les granulations tuberculeuses sont déjà constituées, et les coupes à cette époque montrent toutes les particularités de leur formation.

Le centre de la granulation, bien visible au sein du tissu pulmonaire environnant, est généralement un capillaire très dilaté :

<sup>1</sup> 1. Loc. cit. page 772.



la lumière en est encore marquée de place en place par les noyaux des cellules endothéliales.

Dans le capillaire même, on trouve au centre un amas de leucocytes polynucléaires dégénérés, tout autour une ou plusieurs cellules géantes à nombre de noyaux variable, qui contiennent toujours des bacilles. Quelquefois toute la lumière du vaisseau est remplie par une même masse protoplasmique avec 50 à 60 noyaux disposés en collerette. Le plus souvent les cellules géantes contiennent beaucoup moins de noyaux, et tout autour on peut voir des leucocytes mononucléaires libres contenant des bacilles.

Cellules géantes et leucocytes mononucléaires montrent des granulations chromatiques dont j'ai pu déterminer la véritable origine.

Ces granulations sont de dimensions très variables, tantôt elles gardent encore la coloration violette de l'hématéine, tantôt elles fixent la coloration rouge de la fuchsine; elles représentent les débris des noyaux des leucocytes polynucléaires détruits.

Les leucocytes mononucléaires sont destinés à devenir les cellules épithélioïdes des tubercules d'inoculation: nous les retrouvons toujours dans l'étude du développement de ces tubercules.

Tout autour du capillaire dilaté, il existe une agglomération cellulaire considérable. De la dilatation même du vaisseau résulte un tassement des parois alvéolaires environnantes, qui se disposent en couches concentriques à la périphérie. Tous les capillaires de ces parois alvéolaires sont remplis d'éléments à noyau très chromatique avec une mince couche de protoplasma; ce sont les lymphocytes. Ils forment de véritables injections, et leur disposition en séries linéaires et concentriques indique très bien le trajet des capillaires refoulés.

Parmi eux, on distingue à un fort grossissement des grands leucocytes mononucléaires, faciles à voir à cause de leur gros noyau vésiculaire, de leur protoplasma granuleux et de la présence dans leur intérieur des corpuscules colorés, débris des leucocytes polynucléaires (fig. 1, pl. XII).

Les faits que nous venons de décrire sont si rapides, l'accumulation des éléments cellulaires autour des bacilles introduits par l'inoculation veineuse est si précoce, qu'il est impossible d'admettre pour leur genèse aucune autre explication que la concen-

uration en un point d'éléments mobiles. D'ailleurs, les phénomènes les plus importants, la formation des cellules géantes et l'arrivée des leucocytes mononucléaires, se passent dans l'intérieur même du vaisseau : on ne peut admettre l'intervention des cellules fixes dans leur formation.

Les granulations initiales ainsi développées dans les vaisseaux mêmes sont l'objet le plus favorable pour l'étude de la réaction immédiate de l'organisme vis-à-vis du bacille. Le poumon est particulièrement propice, parce que l'injection par la veine de l'oreille produit cette infection à coup sûr.

Le même processus initial a lieu dans le foie et les phénomènes initiaux sont identiques (j'ai pu déjà m'en convaincre) ; mais, dans le foie, avec la tuberculose humaine, il est difficile de réaliser à coup sûr cette infection directe par la veine de l'oreille. Le travail de M. Yersin <sup>1</sup> montre de la façon la plus évidente que cet auteur n'a pas étudié les phénomènes initiaux :

« Les bacilles inoculés s'arrêtent surtout dans les capillaires du foie et de la rate. Là, ils déterminent la formation d'un petit coagulum de fibrine, dans lequel ils se multiplient jusqu'au 5<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour, sans qu'il paraisse y avoir de réaction du côté de l'organisme infecté. »

Tout notre travail va contre cette interprétation, la réaction de l'organisme est immédiate, et l'étude du poumon montre toute la rapidité de cette réaction.

Dans le foie, il est facile de reproduire les mêmes faits, si l'on introduit directement les bacilles par l'inoculation dans les veines mésentériques. C'est une petite opération très facile et qui n'a aucun inconvénient, la plaie locale guérit sans aucune espèce de réaction.

Les phénomènes sont identiques à ceux que l'on voit dans le poumon. Je suis convaincu que les mêmes résultats seraient obtenus dans tous les organes. C'est là un processus d'ordre général, que nous retrouverions le même partout où nous aurions directement mis en contact les bacilles et les éléments des tissus, par la voie sanguine.

Il doit être très difficile d'étudier ces processus initiaux dans la pathologie humaine ; pourtant il est sûr que les mêmes faits se reproduisent si l'on admet, comme le prétend, non sans raison, Weigert, que beaucoup de tuberculoses miliaires

1. YERSIN (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888).



aiguës seraient dues à la pénétration dans le torrent circulatoire de masses caséeuses et de colonies bacillaires, formant l'équivalent d'une injection dans la veine de l'oreille.

Nous étudierons plus loin le développement ultérieur de ces tubercules d'inoculation.

## B. — PROCESSUS ALVÉOLAIRE

*Cellules à poussière, leur signification, leur rôle. Formation de cellules géantes intra-alvéolaires. Pneumonie aiguë par effraction.*

Nous avons vu antérieurement que les leucocytes polynucléaires porteurs de bacilles pouvaient sortir des vaisseaux et tomber dans les alvéoles. On peut se demander quels sont dans ce cas les éléments qui interviennent.

Nous allons voir que dans les alvéoles il existe une catégorie de cellules qui jouent le même rôle que les grands leucocytes mononucléaires dans les vaisseaux.

Ce sont les cellules à poussière, les *Staubzellen* des auteurs allemands.

A l'état normal, les poumons du lapin adulte contiennent toujours un certain nombre de grandes cellules libres dans les cavités alvéolaires, bien reconnaissables à la présence de corpuscules noirs dans leur intérieur. Elles sont constituées par un noyau vésiculeux très gros, entouré d'une grande quantité de protoplasma dense et granuleux : les contours cellulaires sont le plus souvent mal délimités. Parfois ces cellules sont accolées à la paroi de l'alvéole : on les retrouve, à la surface de l'épithélium bronchique, étalées et comme rampant au-dessus de la couche des cils vibratiles.

Ces cellules jouent le plus grand rôle dans toute la pathologie du poumon. Il est nécessaire de passer en revue les diverses opinions émises à leur sujet. On n'est pas d'accord sur la véritable signification de ces éléments.

Arnold<sup>1</sup> a étudié ces *Staubzellen* d'une façon toute spéciale dans son livre *Staubinhalation und Staubmetastase*. Virchow constate la présence du pigment dans les cellules épithéliales (catarrhales). Knauf considère les éléments en question comme

1. ARNOLD, *Staubinhalation und Staubmetastase*, Leipzig, 1885.

+ { des cellules épithéliales, parce que, dit-il, il a souvent rencontré ces cellules non encore détachées de la paroi alvéolaire. Slavjansky arrive à une opinion contraire, et les fait dériver des leucocytes mononucléaires du sang; il se base sur le fait suivant: il injecte dans la veine de l'oreille, d'une part, et dans la trachée, d'autre part, des substances différentes, et il retrouve ces différentes substances contenues dans les mêmes cellules à poussière. Ces expériences sont loin d'être à l'abri de toute critique. Ins a vu tous les intermédiaires entre les leucocytes du sang et les cellules à poussière. Ruppert attribue à l'épithélium pulmonaire la propriété d'absorber les particules de charbon. Il conteste, non sans raison, les résultats de Slavjansky qui, dit-il, s'est placé dans des conditions trop différentes de l'état normal.

Arnold, dans son livre, arrive à une conclusion mixte, il ne peut s'empêcher de reconnaître l'apparence de contractilité que présentent les cellules à poussière, et il admet deux origines à ces cellules: les unes proviendraient de l'épithélium alvéolaire, les autres des cellules lymphatiques.

M. Tchistowitsch<sup>1</sup>, dans le laboratoire de Metchnikoff, a repris cette question des cellules à poussière. Il a montré, par l'étude de la vessie natale des poissons, que la couche épithéliale n'absorbe jamais les poussières; l'épithélium de la vessie natale est l'homologue de l'épithélium pulmonaire au point de vue embryologique.

L'épithélium du poumon de la grenouille ne jouit pas non plus de cette propriété. Il en est de même de l'épithélium pulmonaire des animaux nouveau-nés, qui ne présentent jamais de cellules à poussière.

Malgré tout, la véritable origine des cellules à poussière est loin d'être complètement élucidée. Nous allons voir que l'étude de la tuberculose pulmonaire nous amènera à considérer ces cellules non pas comme des cellules épithéliales desquamées, mais comme des cellules d'origine lymphatique.

+ { Ces cellules, nous l'avons dit, existent à l'état normal, très reconnaissables à leur protoplasma dense et à la présence de grains noirs dans leur intérieur.

Au 2<sup>e</sup> jour de l'inoculation, elles sont en beaucoup plus grand

1. Phagocytose dans les poumons. (*Annales de l'Inst. Pasteur*, juillet 1889.)



nombre dans le voisinage immédiat des vaisseaux où se passent les phénomènes que nous avons déjà décrits ; beaucoup contiennent des bacilles ou des leucocytes polynucléaires à différents stades de destruction : tantôt c'est un leucocyte entier bien visible dans une vacuole de la cellule, tantôt des fragments de chromatine isolés, et très souvent des débris de leucocytes et des bacilles (fig. 1 à 5, pl. XI). Le fait que ces cellules incorporent avec la plus grande facilité les corps étrangers me paraît déjà être un argument important en faveur de leur origine lymphatique et non épithéliale.

D'ailleurs, comme dans les vaisseaux aux dépens des grands leucocytes mononucléaires, il se forme à la même époque des cellules géantes dans les alvéoles, aux dépens des cellules à poussière.

La figure 6, planche XI, nous montre une cellule géante alvéolaire en voie de formation. Au centre de l'alvéole se trouve un amas bacillaire autour duquel sont groupées déjà des cellules avec des prolongements bien visibles et dirigés vers les bacilles. A une certaine distance, sur les parois alvéolaires ou libres dans la cavité, on voit des cellules de même espèce contenant aussi des grains chromatiques. L'une de ces cellules va déjà se fusionner avec la masse principale.

On trouve des cellules à poussière libres dans les alvéoles pendant toute la première période de l'infection. Quelquefois elles sont groupées en grand nombre, contiennent des bacilles en voie de multiplication et pourtant on ne peut distinguer aucune réaction dans le tissu environnant. — Il ne se forme pas de véritables granulations tuberculeuses telles que nous les avons vues dans les vaisseaux, avec cellules géantes, cellules épithélioïdes et lymphocytes périphériques : le processus est simplement alvéolaire ; la figure 8, planche XI, montre un alvéole ainsi bondé de cellules à poussière, avec des bacilles en voie de multiplication, au 15<sup>e</sup> jour de l'inoculation.

Bien souvent les cellules alvéolaires prennent part à la formation de tubercules dont le centre est manifestement un vaisseau. Les alvéoles environnant immédiatement le vaisseau, et qui sont refoulées par sa dilatation même, sont remplies de cellules qui sont destinées à pénétrer peu à peu au centre de la granulation, et à contribuer à l'accroissement de la granulation initiale. — Il

se forme ainsi des tubercules vasculo-alvéolaires (fig. 1, pl. XII).

Qu'elles soient épanchées dans les alvéoles ou contenues dans l'intérieur du vaisseau, ces cellules présentent les mêmes caractères...; elles ont une apparence de contractilité incontestable, elles incorporent avec la plus grande facilité les corps étrangers.

*Processus pneumonique aigu.* — Cette identité des deux catégories de cellules nous paraîtra bien plus manifeste si nous analysons le processus aigu que l'on obtient en injectant dans le poumon une émulsion contenant des grumeaux bacillaires capables de déterminer de véritables effractions.

Le même processus peut s'obtenir en injectant directement dans la trachée une culture de bacilles, ou par l'inhalation de grandes quantités de bacilles tuberculeux.

On constate alors au microscope, dès les premiers jours, l'envahissement des alvéoles pulmonaires par une énorme quantité de cellules présentant tous les caractères des cellules à poussière; la plupart de ces cellules contiennent des bacilles et sont comme noyées dans un épanchement non moins considérable de leucocytes polynucléaires: ces leucocytes polynucléaires, là encore, subissent les mêmes processus de dégénération, et nous retrouvons au 4<sup>e</sup> et au 5<sup>e</sup> jour de cette pneumonie aiguë les cellules alvéolaires remplies de granulations chromatiques. Les parois alvéolaires sont intactes, l'épithélium pulmonaire est en place, et pourtant dès le 3<sup>e</sup> jour les alvéoles sont comblées: on ne peut pas invoquer la multiplication karyokinétique de l'épithélium pour expliquer cet envahissement: une telle rapidité serait par trop invraisemblable.

Ces îlots de pneumonie se distinguent avec la plus grande facilité sur les coupes à l'œil nu; le plus souvent, le microscope montre, au centre de l'îlot ou dans son voisinage immédiat, la lumière d'un vaisseau oblitérée par un amas de bacilles et par un thrombus formé de leucocytes poly- et mononucléaires.

D'après la description que donne Baumgarten (page 83)<sup>1</sup> des expériences de M. Samuelson consistant dans l'introduction par la trachée de cultures de bacilles, je suis convaincu que nos deux processus sont identiques... Baumgarten s'attache à assimiler ce processus aux processus tuberculeux qu'il décrit. — Mais

1. Loc. cit.



il est évident que cette pneumonie aiguë n'a rien à faire avec la tuberculose et qu'on obtiendrait probablement les mêmes résultats en injectant en masse une substance quelconque dans le poumon. Ce n'est pas de la pneumonie tuberculeuse, c'est de la pneumonie par effraction.

Ces faits n'en sont pas moins du plus haut intérêt pour nous, puisqu'ils nous montrent la véritable origine vasculaire des éléments que Baumgarten veut considérer comme de l'épithélium desquamé. Les cellules épanchées dans les avéoles ne diffèrent en rien des cellules à poussière qui existent à l'état normal dans le poumon, et ces cas de pneumonie aiguë sont des plus favorables pour mettre en évidence toutes les transitions entre les cellules lymphatiques des vaisseaux et les cellules en litige.

#### DÉVELOPPEMENT DES TUBERCULES INITIAUX.

L'étude des premiers jours de l'infection nous a permis d'établir de la façon la plus nette aux dépens de quels éléments se constituent les tubercules initiaux : nous devons étudier maintenant ce que deviennent ces tubercules.

Macroscopiquement, on peut voir dans les poumons, au 5<sup>e</sup> jour, un semis très fin constitué par ces tubercules embryonnaires. Jour par jour, ces granulations à peine visibles au début grossissent progressivement, toujours bien isolées et bien distinctes...

Au microscope, le poumon conserve son aspect normal en dehors des granulations, les alvéoles sont libres, nous n'avons affaire qu'à un processus local. Le développement progressif des granulations initiales seul attire notre attention.

Les modifications que nous pourrions signaler sont tout à fait secondaires et peu importantes.

Peu à peu nous voyons les contours des capillaires au centre des granulations s'atténuer et disparaître même : le nombre des cellules épithélioïdes augmente, les tubercules sont de plus grandes dimensions.

Comment se fait l'augmentation des cellules au centre des granulations ? Est-ce par karyokinèse des éléments préexistants ? Est-ce par adjonction de nouveaux éléments ?

Mon attention a été toujours attirée sur cette question des figures de multiplication dans la tubercule. Jamais je n'ai vu dans le centre des granulations, au milieu des cellules épithélioïdes, des figures de multiplication, et pourtant j'ai eu l'occasion de voir un nombre considérable de ces granulations par l'étude quotidienne des poumons inoculés. — J'ai pu voir pendant toute cette période du 3<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour (époque de la caséification des tubercules initiaux) des figures de division, mais le plus souvent j'ai pu me rendre compte que les éléments en karyokinèse étaient des éléments migrants : j'ai compté jusqu'à sept leucocytes en karyokinèse dans la coupe d'un seul vaisseau. Dans les parois alvéolaires, on rencontre toujours des figures de karyokinèse, mais il est impossible d'affirmer si c'est une cellule épithéliale du poumon ou un élément migrant. Même en admettant que ce sont des figures de division d'éléments fixes de poumon, il est évident que ces cellules ne contribuent en rien au développement des tubercules qui nous intéressent<sup>1</sup>. Les figures de division karyokinétique observées ont pour caractère d'être disséminées, et je n'ai jamais pu me rendre compte de l'existence d'une multiplication plus active autour des tubercules, ce qui devrait être le cas, si ces cellules en division contribuaient à leur développement.

La figure 3, planche X, montre un de ces tubercules vasculaires au douzième jour; on peut y voir encore l'indication du capillaire par la présence des cellules endothéliales; les dimensions du dessin n'ont pas permis de figurer la continuation du vaisseau qui forme le pédicule d'une massue dont le tubercule serait la tête...

Au douzième, quinzième, dix-huitième jour, nous voyons les dimensions des tubercules devenir de plus en plus considérables, et cette augmentation nous paraît due à la pénétration de nouveaux éléments, soit par les capillaires avoisinant les granulations, soit par adjonction de nouvelles alvéoles dont la lumière

1. Je dois faire remarquer que le développement des tubercules que je traite ici n'a aucun rapport avec les phénomènes décrits par Baumgarten. Nous verrons ultérieurement à quels moments se place, dans notre travail, la tuberculose pulmonaire décrite par l'auteur allemand; nous aurons alors à discuter la signification du processus décrit par lui, et à voir quelle place doivent occuper les processus pneumoniques tuberculeux, processus qui ne constituent qu'une des manifestations de la tuberculose dans le poumon.



se remplit d'éléments épithélioïdes dérivés des vaisseaux. Toujours ces granulations affectent la forme de nodules, et sont nettement délimitées par rapport aux alvéoles voisines parfaitement normales, toujours nous retrouvons une barrière de lymphocytes accumulés à la périphérie et disposés en couches concentriques.

Il nous faut arriver au vingtième jour environ pour voir apparaître, en même temps que la caséification des tubercules dont je viens d'étudier longuement l'évolution, une série de modifications beaucoup plus complexes, qui viennent se surajouter aux lésions déjà décrites et donner à la tuberculose pulmonaire sa véritable physionomie.

## II. — RÉACTION SECONDAIRE

Pendant toute cette première période de l'infection du poumon par la voie veineuse, nous avons assisté à la genèse de phénomènes purement locaux. C'est la réaction immédiate de l'organisme vis-à-vis des bacilles introduits; elle aboutit à la formation de *Tubercules d'inoculation* :

Les leucocytes polynucléaires entrent en jeu les premiers et sont rapidement détruits.

Les leucocytes mononucléaires (cellules épithélioïdes et cellules géantes), bien que leur rôle soit plus durable, finissent par succomber, et au vingtième jour environ dans nos préparations se produit la caséification.

La caséification ne paraît pas être due à l'absence d'irrigation sanguine, les capillaires pénètrent souvent jusqu'au centre caséeux. La caséification me paraît s'expliquer beaucoup mieux par l'action directe du bacille et de ses produits sur les cellules qui les contiennent. Le centre caséeux devient un milieu de culture où se développent des quantités énormes de bacilles.

Dans mes expériences, il est incontestable que la caséification des tubercules initiaux coïncide avec la généralisation de la tuberculose. Cette généralisation se traduit par l'éruption d'une foule de tubercules dans tous les organes.

Avec la tuberculose humaine, dans les conditions où je me suis placé, avec les doses que j'ai employées, *le processus initial est localisé au poumon*. Les autres organes (foie, reins, etc.) res-

tent indemnes, à de rares exceptions près. D'ailleurs, l'étude histologique des granulations que nous trouvons généralisées à ces organes vers le vingtième jour nous montre les stades de début, tandis que les tubercules initiaux dans le poumon sont déjà caséifiés. De plus, dans ces organes, les tubercules en question sont périvasculaires, disséminés sur le trajet des artères rénales, par exemple, et non pas développés dans les vaisseaux, comme c'était le cas pour les tubercules d'inoculation du poumon. Rarement, au milieu de jeunes tubercules, on peut constater la présence dans le foie ou dans les reins de gros tubercules caséifiés qui correspondent à une infection directe lors de l'inoculation veineuse.

Mais ces tubercules sont rares, et il est impossible d'étudier à coup sûr leur genèse immédiate, comme nous l'avons fait dans le poumon, qui est l'organe de choix lorsqu'on infecte le lapin par la voie veineuse. — Le processus de réaction secondaire est non moins manifeste dans le poumon lui-même : il se traduit par un ensemble de modifications qu'il s'agit d'élucider, et qui d'ailleurs amènent rapidement la mort de l'animal vers le trentième jour.

A ce moment surtout, il est indispensable d'avoir des coupes totales pour se rendre compte de l'ensemble des lésions et pour voir qu'elles sont toutes sous la dépendance d'un même processus.

*A. — Réaction lymphatique péribronchique périvasculaire.  
Tubercules intra-lymphatiques.*

Autour des grosses bronches, les ganglions qui existent à l'état normal s'hypertrophient et montrent des figures de division très nombreuses. Tous les lymphatiques participent à ce processus d'hyperplasie et de multiplication ; ils montrent deux catégories de cellules bien distinctes, les unes petites, rondes, à noyau très chromatique, les autres grandes, à noyau vésiculeux peu chromatique, avec un protoplasma granuleux très abondant. Les trajets et les lacunes lymphatiques péribronchiques, périvasculaires, sous-pleuraux, sont comme injectés, et la tuberculose pulmonaire peut être considérée comme une des meilleures méthodes histologiques pour l'étude des lymphatiques pulmonaires.



Sur les coupes totales des lobes pulmonaires, il est facile de voir l'ensemble de ces modifications; l'énorme développement du système lymphatique du poumon est la caractéristique de cette seconde période de la tuberculisation.

Quand la coupe passe par un plan parallèle à la direction des vaisseaux ou des bronches (ce qui est facile à obtenir en faisant des coupes totales de lobes pulmonaires parallèlement au grand axe), on peut suivre sur une grande étendue le trajet d'un même lymphatique ou d'une lacune lymphatique. De distance en distance, on remarque des renflements dans le lymphatique même, constitués par de véritables granulations tuberculeuses. Le centre de ces granulations est occupé par de grandes cellules à prolongements multiples contenant souvent des bacilles; à la périphérie se trouve une barrière de petites cellules rondes. La production tout entière est comme greffée sur la paroi externe du vaisseau, la cavité lymphatique se poursuit et va plus loin constituer de nouveaux renflements à différents stades d'évolution. On peut voir tous les intermédiaires et le mode de formation de ces tubercules par le groupement de grandes cellules à la partie centrale, et la disposition périphérique des petites cellules.

Les parois des vaisseaux montrent de distance en distance de pareils renflements; le tubercule, greffé sur la paroi disposé, en éventail, prend son insertion par une large base. Si le même processus se développe, dans la lumière du vaisseau, par une infiltration de cellules lymphatiques sous l'endothélium bien conservé et qui fait saillie, on a l'apparence d'une granulation nodulaire formée de deux segments, l'un externe, l'autre interne, séparés par la paroi du vaisseau réduite à sa plus simple expression. Une pareille formation est dessinée très exactement. (Pl. XII, fig. 2.)

La réalité de ces tubercules périvasculaires et leur mode de formation dans les trajets lymphatiques est de toute évidence. Au début de la réaction lymphatique leur étude est des plus faciles <sup>1</sup>.

1. Je ne comprends pas pourquoi ils n'ont pas attiré l'attention de Baumgarten, car d'après sa figure (Pl. V fig. 12), on peut juger qu'il a eu affaire à de pareilles formations. Le vaisseau qu'il représente en A avec un processus très marqué d'endarterite montre à droite un flot cellulaire compact qui, j'en suis convaincu d'après mes préparations, ne représente nullement un alvéole pulmonaire, mais une cavité lymphatique.

B. — *Processus alvéolaires.* → *Granulations alvéolaires.* —  
*Processus pneumonique.*

La réaction lymphatique secondaire dans le poumon n'est pas limitée aux seules cavités lymphatiques péribronchiques ou péri-vasculaires. Les alvéoles participent au même processus, et les cellules que nous avons vues jouer un si grand rôle dans la formation des tubercules périvasculaires, épanchées dans les cavités alvéolaires, vont constituer de véritables îlots pneumoniques.

Telle est l'origine des granulations alvéolaires et de la pneumonie caséuse : les mêmes éléments entrent en jeu ; c'est toujours la même cellule tuberculeuse qui forme dans les lymphatiques les granulations, et dans les alvéoles les infiltrations et les processus pneumoniques.

Pour Baumgarten et la majorité des auteurs, le processus alvéolaire, la pneumonie caséuse, constituent toute la tuberculose pulmonaire. Les granulations alvéolaires résultent de la multiplication des cellules fixes.

Pour nous, les seuls éléments actifs dans la tuberculose sont les cellules lymphatiques ; ce sont ces cellules qui prolifèrent, qui contribuent à l'énorme développement du système lymphatique pulmonaire, à la production de granulations nodulaires véritables autour des vaisseaux, et qui, épanchées dans les alvéoles, constituent le processus pneumonique tuberculeux.

Si on ne suit pas les différents stades de cet envahissement, par la prédominance même du processus pneumonique, on sera amené à ne pas voir autre chose dans la tuberculose pulmonaire.

La ressemblance des cellules intra-lymphatiques et des cellules alvéolaires est frappante : elle est facile à constater, car le plus souvent les alvéoles remplies de cellules constituent une zone circulaire assez bien délimitée autour des tubercules nodulaires que nous avons décrits, autour des bronches, autour des vaisseaux. Si l'on étudie le poumon alors que la caséification a envahi les parties centrales, la granulation nodulaire centrale étant détruite, le processus alvéolaire seul attirera l'attention.

Si les cellules alvéolaires étaient d'origine épithéliale, on



devrait trouver l'épithélium détruit et desquamé dans les endroits où la lumière de l'alvéole est comblée d'éléments cellulaires. Il n'en est rien, et bien souvent, dans les premiers stades, on peut voir l'épithélium intact, en place, sans figure de multiplication, bien que l'alvéole contienne un nombre considérable d'éléments cellulaires (fig. 4, pl. XII).

Les cellules alvéolaires absorbent avec la plus grande facilité les corps étrangers. J'ai pu m'en convaincre directement en faisant respirer un lapin tuberculeux, au 20<sup>e</sup> jour de l'inoculation, dans une atmosphère de noir de fumée.

Elles forment des cellules géantes typiques, en tout semblables à celles que nous avons étudiées dans les processus initiaux. Les cellules géantes abondent dans les alvéoles du 20<sup>e</sup> au 30<sup>e</sup> jour de l'inoculation.

Ces cellules prolifèrent dans les alvéoles, et Baumgarten a eu raison de le signaler, mais cette prolifération même ne va-t-elle pas à l'encontre de l'interprétation de l'auteur? On ne voit pas très bien des éléments différenciés, comme les cellules de l'épithélium pulmonaire, entrer en karyokinèse après leur chute dans l'alvéole; une cellule desquamée paraît bien plutôt vouée à la mort. Tandis que les éléments en question subsistent encore longtemps bien vivants, la caséification ne survient que beaucoup plus tard.

Quand ces cellules sont situées dans la lumière d'une bronche, la distinction en est beaucoup plus facile; il est manifeste que l'épithélium bronchique n'entre pour aucune part dans leur formation: l'épithélium des bronches, lorsqu'il prolifère, ce qui est rare, ne fait pas des cellules tuberculeuses, mais de l'épithélium bronchique.

Tous les caractères que nous venons de passer en revue me paraissent devoir être attribués non pas à des cellules épithéliales desquamées, mais à des cellules mobiles, à des cellules lymphatiques:

Deux faits principaux me paraissent acquis :

1<sup>o</sup> Les cellules qui entrent dans la constitution des tubercules nodulaires lymphatiques et les cellules épanchées dans les alvéoles sont identiques et ont la même origine.

2<sup>o</sup> La formation des tubercules nodulaires périvasculaires et l'envahissement des alvéoles, sont deux phénomènes contemporains.

Nous ne pouvons pas admettre que les cellules épithéliales tombées dans les alvéoles, finissent par pénétrer dans les lymphatiques et aillent constituer les cellules épithélioïdes des tubercules péribronchiques et périvasculaires : M. Baumgarten lui-même n'irait pas jusqu'à faire jouer un pareil rôle à l'épithélium desquamé.

La figure 3, planche XII, représente à un fort grossissement une portion de paroi alvéolaire, elle montre en *a* des éléments cellulaires sphériques qui sont probablement les prétendues cellules épithéliales gonflées sur le point de tomber dans l'alvéole. D'après mes préparations, je crois que ce sont des cellules lymphatiques contenues soit dans les capillaires, soit dans les espaces lymphatiques inter-alvéolaires. Ces cellules sont manifestement contenues dans des cavités, elles prennent la forme sphérique et ont une apparence d'enveloppe (*a*). Quand elles sont épanchées dans l'alvéole, cette apparence d'enveloppe disparaît, la cellule a des prolongements multiples (*b*).

Le processus si bien décrit du gonflement des cellules épithéliales et de leur desquamation dans l'alvéole doit s'appliquer non pas à l'épithélium pulmonaire, mais à des cellules d'origine lymphatique. Dans l'état actuel de nos connaissances sur la circulation lymphatique, nous devons admettre que les éléments en question arrivent par les vaisseaux et passent dans la circulation lacunaire.

Là, sous l'influence de nouvelles conditions d'existence, ils se développent et prennent des dimensions plus considérables : une partie est entraînée dans les canaux lymphatiques et va constituer les tubercules intra-lymphatiques ; les autres, épanchées dans le poumon, forment les granulations alvéolaires et les îlots de pneumonie tuberculeuse.

Le caractère bien spécial de la pneumonie tuberculeuse n'avait point échappé à Charcot. <sup>1</sup>

« Les noyaux de ces prétendues pneumonies, dit-il, ne contiennent en aucun point des produits d'inflammation commune : leucocytes polynucléaires, cellules épithéliales proliférées, exsudat fibrineux, etc. Ils résultent de l'envahissement des parois des alvéoles d'abord, puis de leurs cavités, par un *tissu embryonnaire*

1. CHARCOT (*Revue mensuelle. Cours de la Faculté*, 1879).

*particulier* soumis à une évolution spéciale... La dégénération frappe d'abord les parties du nodule les plus voisines de la bronchiole qui joue le rôle de centre de formation. »

N'est-ce pas là l'expression des phénomènes que nous avons voulu mettre en relief dans ce travail ?

En résumé, l'étude de la tuberculose pulmonaire, obtenue par injection dans la veine de l'oreille, nous permet de distinguer deux stades bien distincts dans l'infection tuberculeuse.

Dans la première période, qui commence immédiatement après l'inoculation, nous assistons à la genèse de phénomènes purement locaux qui aboutissent à la formation de tubercules d'inoculation.

Dans la seconde période, qui commence avec la caséification des tubercules d'inoculation, et qui doit être plus ou moins précoce suivant l'intensité du processus initial, nous assistons à l'envahissement de tous les organes et à l'éruption d'une quantité de tubercules sur tout le trajet des lymphatiques. — Dans le poumon, cette seconde période se traduit par l'apparition de tubercules intra-lymphatiques péri-vasculaires et péri-bronchiques, et par l'envahissement des alvéoles.

Granulations nodulaires, pneumonie caséuse sont deux manifestations morphologiques différentes d'un même processus, tout entier lymphatique. Dans les deux cas, les cellules fixes du poumon servent de support passif, et ne jouent aucun rôle important dans la réaction de l'organisme. *La cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique.*

En terminant ce travail, je ne puis m'empêcher d'exprimer toute ma reconnaissance à M. Metchnikoff, qui s'est constamment intéressé à mes recherches, et auprès duquel j'ai toujours trouvé de précieux conseils. Je ne dois pas oublier M. le professeur Kiener, de Montpellier, qui a été mon premier maître en anatomie pathologique.



## EXPLICATION DES PLANCHES

## PLANCHE X

Fig. 1. — Coupe d'un gros capillaire du poumon où l'on voit des leucocytes isolés chargés de bacilles, bien isolés au milieu des globules rouges. (Quelques minutes après l'inoculation.) *a*, leucocytes isolés porteurs de bacilles.

Fig. 2. — Coupe longitudinale d'un capillaire pulmonaire dilaté contenant des bacilles et de nombreux leucocytes ayant déjà incorporé des bacilles. (Quelques minutes après l'inoculation.)

Fig. 3. — Un tubercule d'inoculation au douzième jour. Le tubercule est surtout développé dans un vaisseau énormément dilaté dont on retrouve par places les cellules endothéliales en *a*; en *b* on pouvait suivre la continuation du vaisseau non dilaté.

Fig. 4. — Une cellule géante au quatrième jour. Cette cellule géante est manifestement contenue dans un capillaire, les noyaux sont concentrés à un pôle, les bacilles sont situés au pôle opposé, au milieu d'un feutrage très net de filaments protoplasmiques. *d*, leucocytes polynucléaires.

## PLANCHE XI

Fig. 1 à 5. — Cellules à poussière au début de l'infection. Ces cellules contiennent des bacilles et des leucocytes polynucléaires à différents stades de dégénération. — Fig. 5, *a*, un leucocyte dans une vacuole de la cellule. — Fig. 2, *b*, un leucocyte dont le noyau est réduit à deux granulations chromatiques contenues dans une vacuole. — Fig. 1, 3, 4, différents stades de destruction des leucocytes polynucléaires.

Fig. 6. — Formation d'une cellule géante dans une alvéole aux dépens des cellules à poussière. Un amas bacillaire est au centre de l'alvéole; tout autour sont groupées un certain nombre de cellules à poussière, envoyant manifestement des filaments protoplasmiques dans la direction des bacilles; sur les parois alvéolaires, on distingue des cellules à poussière isolées dont une va se fusionner avec l'amas principal.

Fig. 7. — Deux cellules géantes intra-alvéolaires au quatrième jour de l'inoculation. Tout autour dans l'alvéole on peut voir des cellules à poussière isolées ou groupées. Ces cellules contiennent toutes des

débris chromatiques, indice de la destruction des leucocytes polymorphonucléaires.

Fig. 8. — Un amas de cellules à poussière dans l'intérieur d'une alvéole au quinzième jour de l'inoculation. Les bacilles se sont développés dans l'intérieur même des cellules.

En *b*, on voit une cellule à poussière contenant des bacilles, dans l'alvéole voisine : *h*, paroi de l'alvéole, *i*, cellules intra-alvéolaires.

## PLANCHE XII

Fig. 1. — Une granulation tuberculeuse en voie de formation au troisième jour. Au centre, on distingue la lumière d'un capillaire contenant quelques leucocytes mononucléaires et des bacilles; tout autour du capillaire, on peut voir au milieu de l'infiltration de petites cellules rondes, de grands éléments qui sont ou des leucocytes mononucléaires ou des cellules à poussières. En *c*, une cellule géante avec des bacilles; *e*, une figure de division de cellule à poussière.

Fig. 2. — Un vaisseau du poumon à la périphérie duquel s'est développé un nodule lymphatique tuberculeux; les cellules lymphatiques sont disposées en éventail, quelques-unes épanchées et libres dans les alvéoles voisines. (Vingtième jour de l'inoculation.)

Dans la lumière du vaisseau, l'endothélium est soulevé par une infiltration des cellules lymphatiques. L'ensemble de la figure constitue une véritable granulation tuberculeuse; on distingue encore au centre la limite du vaisseau. — *dd'*, paroi du vaisseau. — *aa*, endothélium soulevé intact. — *b*, cellules lymphatiques du tubercule. — *cc*, cellules alvéolaires épanchées tout autour, lymphatiques, non épithéliales. — *e*, capillaire collatéral du vaisseau.

Fig. 3. — Une portion de paroi alvéolaire de la fig. 4; on distingue des cellules dans les cavités de la paroi, que nous considérons comme des cellules lymphatiques, non comme des cellules épithéliales gonflées. — *b*, une cellule libre dans l'alvéole.

Fig. 4. — Portion du poumon envahi par les cellules lymphatiques.

---

# SUR UNE FORME DE FIÈVRE

## FRÉQUENTE SUR LES COTES DE LA MÉDITERRANÉE

PAR LE CHIRURGIEN-CAPITAINE M. LOUIS HUGHES, A. M. S.

(Laboratoire militaire, à Malte).

---

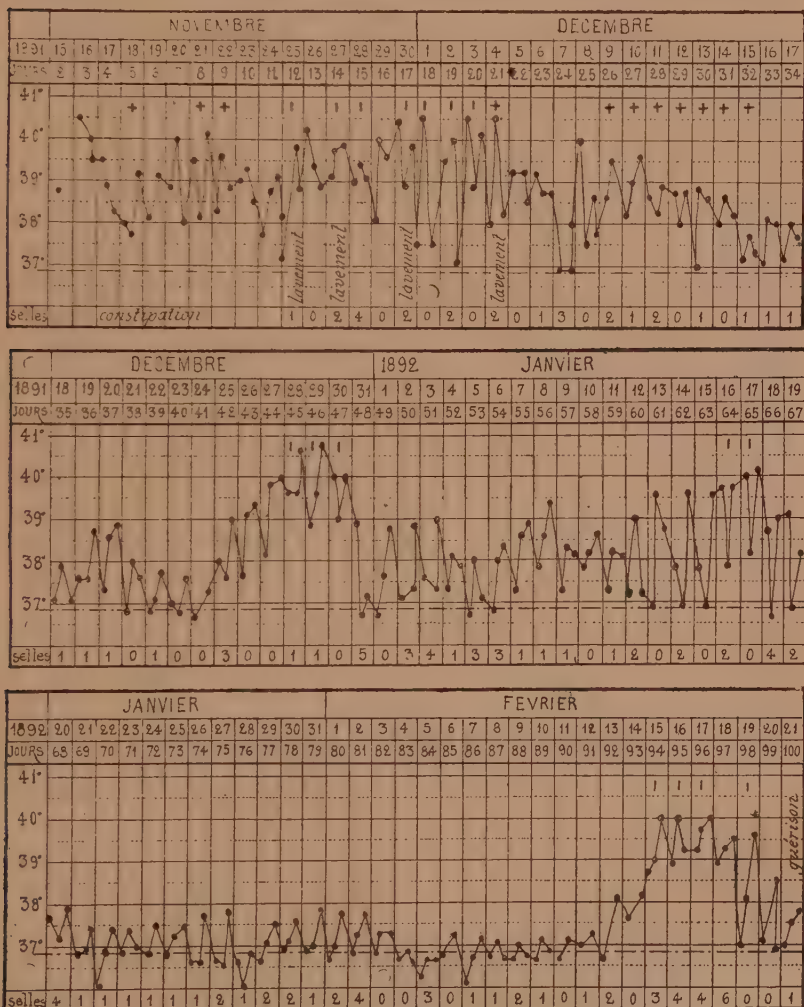
Les *Annales de l'Institut Pasteur* ont publié en avril 1893 un intéressant travail du chirurgien-capitaine Bruce, de Netley. Les notes suivantes ont été écrites à la fois pour confirmer les expériences de Bruce, et comme une preuve d'intérêt pour la France, dont le commerce et la puissance s'étendent d'année en année sur la Méditerranée, et dont les découvertes à propos des fièvres paludéennes ont fait leur chemin dans le monde. Elles résument deux ans et demi de travail à Malte, où j'ai eu l'occasion de traiter et d'observer, à l'hôpital et au laboratoire, des centaines de cas de cette « fièvre méditerranéenne ».

Cette fièvre est à rapprocher étroitement à la fois de la fièvre typhoïde et de la malaria, et a souvent été confondue avec elles, mais ses caractères cliniques et pathologiques sont assez distincts et assez constants pour qu'on puisse la distinguer de ces deux maladies et de toutes les autres.

Cliniquement, elle présente une courbe de température particulièrement irrégulière, consistant en ondes intermittentes de pyrexie, du type distinctement rémittent, durant de une à trois semaines, avec des intervalles d'apyrexie durant généralement deux à trois jours. Dans des cas rares, les rémissions peuvent être assez marquées pour que la fièvre prenne un caractère intermittent, qu'on peut pourtant distinguer assez facilement des paroxysmes de la malaria. Dans les cas graves, la température peut être haute d'une façon continue, le patient présentant l'état dit typhoïque, et la mort survenir par hyperpyrexie, complications pulmonaires ou épuisement. Il y a pourtant alors d'ordinaire une rémission marquée le matin, avec augmentation le soir, la température atteignant d'ordinaire, entre 2 et 4 heures du soir, un maximum supérieur de 0°,5 à 1°,5 à la température du matin. Après cela, la température retombe lentement (souvent après une légère exacerbation nocturne) jusqu'à la rémission matinale. La pyrexie est donc vraiment chronique, et cela pendant six mois et plus; elle n'est pas affectée d'une façon marquée par la quinine ou l'arsenic. Elle es



régulièrement accompagnée d'une constipation obstinée (excepté dans un certain nombre de cas graves et mortels où on trouve beaucoup de congestion intestinale et souvent de la diarrhée): il y a aussi de l'anémie et de la débilité progressives, suivies dans un grand nombre de

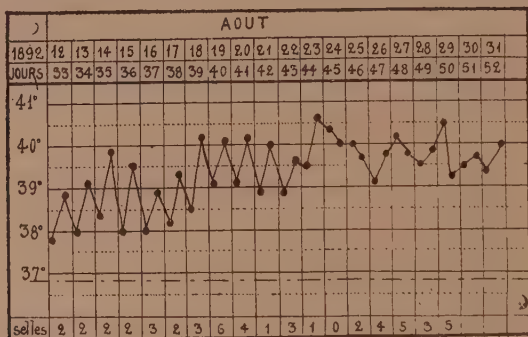
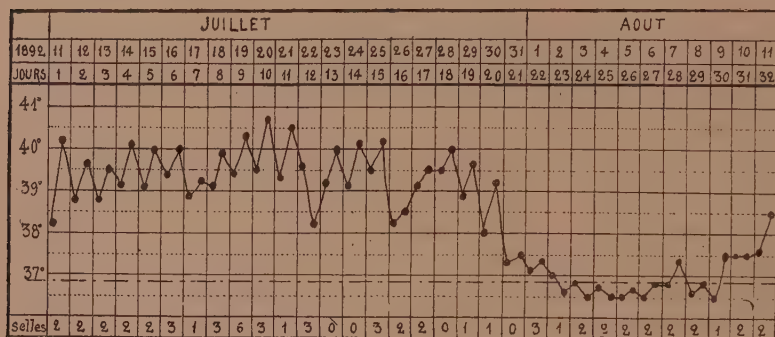


Tracé n° 1.

cas par des complications névralgiques et rhumatismales dont le patient met parfois deux années à se remettre. Cette fièvre ne protège pas contre des attaques subséquentes de fièvre typhoïde, et ne donne pas l'immunité contre la fièvre méditerranéenne. La morta-

lité est faible (environ 2 0/0), mais la durée moyenne de séjour à l'hôpital est de 70 à 90 jours, et le taux des cas de réforme parmi les soldats et marins anglais est plus élevé que pour toute autre maladie.

Pathologiquement, la rate est d'abord beaucoup élargie et ramollie, mais aux environs de la 5<sup>e</sup> ou 6<sup>e</sup> semaine elle devient plus dure, et tombe quelquefois au-dessous de sa dimension normale. Le canal alimentaire présente des taches irrégulières de congestion, mais sans implication des glandes de Peyer, qui restent intactes. Les glandes mésentériques



Tracé n° 2.

sont élargies, mais moins que dans les cas de fièvre typhoïde. Dans les cas graves, il y a une tendance à une pneumonie lobulaire ou à une inflammation bronchique.

Le *micrococcus melitensis* reconnaissable à son apparence et à ses modes de culture, a été trouvé dans les organes où les symptômes cliniques et les apparences à l'autopsie rendaient sa présence probable, et cela huit fois par Bruce, deux fois par Gipps, et par moi dans les 11 cas qui suivent, soit 21 en tout.

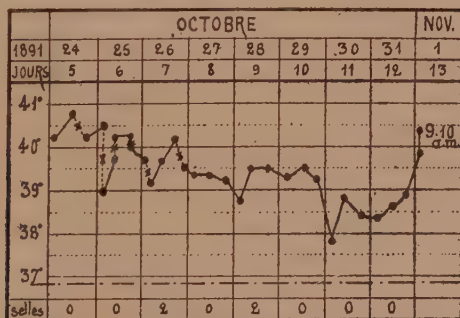
1<sup>er</sup> cas. — Dame de ma famille, âgée de 49 ans, qui, deux ans auparavant, avait eu à Bruxelles une attaque sérieuse de fièvre typhoïde avec rechute.

Ce cas a été caractérisé par de la constipation, des transpirations, de l'anémie progressive, des symptômes névralgiques et une tendance à l'hyperpyrexie. Pas d'éruption, de gargouillements iliaques ni d'autre symptôme typhoïque, mais une certaine odeur de la respiration et de la peau, que j'ai souvent retrouvée dans les cas graves de fièvre méditerranéenne, et qui est surtout manifeste dans les autopsies. Guérison. (+ et 1 dans le tracé n° 1, ci-dessus, indiquent les lavages à l'éponge et les antipyrétiqes.)

2° CAS. — W. A..., Welch Regiment, 20 ans. Bonne santé antérieure, 52 jours d'hôpital; mort dans une rechute. Diarrhée exceptionnelle. Autopsie une heure après la mort : légère congestion à la base du poumon, rate de 400 grammes, très molle; son frottis sur lamelle montre quelques micrococci entre les cellules. Foie de 1,670 grammes, congestionné. Petit intestin congestionné sur 75 centimètres, à partir de la valvule iléo-cœcale. Gros intestin avec congestion intense jusqu'à 50 centimètres au-dessous de la même valvule. Plaques de Peyer et glandes mésentériques intactes. Tracé n° 2.

3° CAS. — H. H..., Berkshire Regiment, 22 ans. 72 jours d'hôpital. Cas semblable au précédent; mort pendant la première rechute. Autopsie 4 heures après la mort. Foie de 1,980 grammes, un peu gras. Rate de 340 grammes, noire et de consistance ferme. Pas d'ulcération de l'intestin. Aucun élargissement des plaques de Peyer ou des glandes mésentériques. Poumons congestionnés à la base.

4° CAS. — G. S..., Essex Regiment, 24 ans, 8 jours d'hôpital. Autopsie 4 heures après la mort. Congestion à la base des deux poumons. Rate de 400 grammes, élargie et congestionnée. Foie de 2,730 grammes, congestionné aussi. Intestins normaux. (Tracé n° 3.)



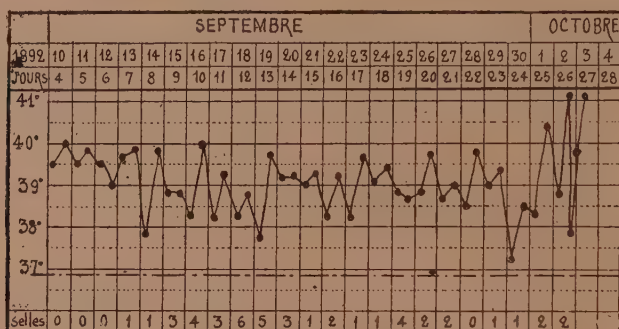
Tracé n° 3.

5° CAS. — D..., Berkshire Regiment, 23 ans, 15 jours d'hôpital; mort le dix-septième jour de la maladie. Cas semblable au précédent, mais caractérisé par de la diarrhée. Autopsie 7 heures après la mort. Poumons congestionnés à la base. Rate de 594 grammes, friable et presque liquide dans sa capsule. Foie de 2,070 grammes, friable et congestionné. Petites taches congestives dans le duodénum et l'iléon. Sur 45 centimètres à partir du cœcum, le gros intestin est congestionné et gonflé. Pas d'ulcération; les glandes mésentériques sont élargies, mais les plaques de Peyer intactes.



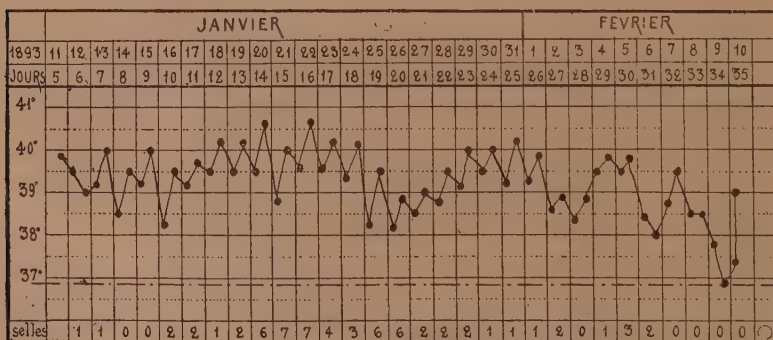
6<sup>e</sup> CAS. — S..., Connaught Regiment, 22 ans, 22 jours d'hôpital. Autopsie 6 heures après la mort. Poumons congestionnés à la base. Rate de 425 grammes, foie de 1,815 grammes, tous deux élargis et congestionnés, de même que l'intestin sur un petit nombre de points, cas semblable au 4<sup>e</sup> cas.

7<sup>e</sup> CAS. — G..., Connaught Regiment, 22 ans; mort le vingt-septième jour de la maladie. Diarrhée. Autopsie 1 heure après la mort. Poumons congestionnés à la base, foie de 2,184 grammes. Rate de 325 grammes. Duodénum congestionné, iléon congestionné par places suivant le trajet des vaisseaux, gros intestin très congestionné au pli sigmoïde. Glandes mésentériques légèrement élargies, mais plaques de Peyer intactes. (Tracé n° 4.)



Tracé n° 4.

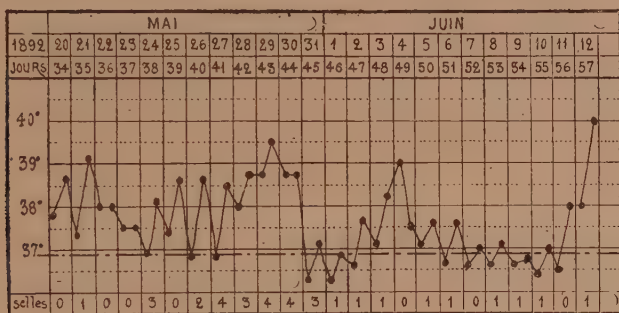
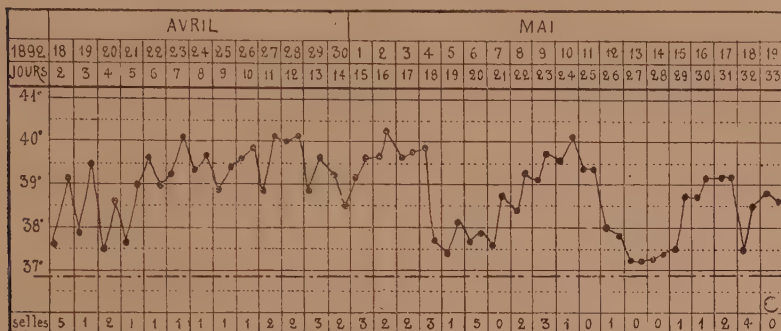
8<sup>e</sup> CAS. — G. C..., Berkshire Regiment, 22 ans; mort le trente-cinquième jour de la maladie. Rate de 540 grammes, élargie et congestionnée. Poumons très congestionnés à la base. Plaques congestives dans l'intestin, mais glandes de Peyer normales, pas d'ulcération. Glandes mésentériques un peu élargies. (Tracé n° 5.)



Tracé n° 5.

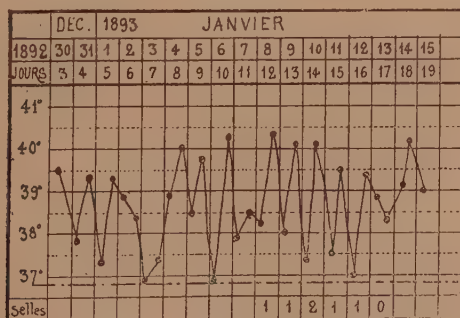
9<sup>e</sup> CAS. — C..., Artillerie, 26 ans; mort le cinquante-septième jour de la maladie. A montré un type commun de l'affection, type qui n'est pas d'ordinaire fatal. Mort due à des complications pulmonaires. Autopsie 6 heures après la mort. Poumons œdémateux avec consolidation lobulaire.

Foie de 2,270 grammes, très congestionné. Rate de 310 grammes, ferme et noire. Intestins normaux, sauf un peu de congestion duodénale. Micrococcus dans le frottis de rate sur lamelle. (Tracé n° 6.)



Tracé n° 6.

10<sup>e</sup> cas. — W..., Berkshire Regiment, 23 ans; mort le dix-neuvième jour. Cas rémittent compliqué d'une maladie cardiaque. Autopsie 12 heures après la mort. Poumons très congestionnés. Rate de 350 grammes, élargie et congestionnée. Foie de 1,415 grammes congestionné, maladie mitrale au cœur. Petit intestin congestionné çà et là. Pas d'ulcération. Glandes de Peyer normales. (Tracé n° 7.)



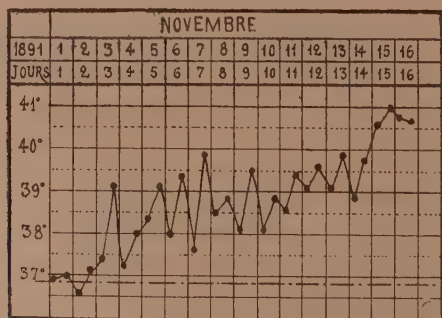
Tracé n° 7.

11<sup>e</sup> CAS. — A. A..., Roy. Scots Regiment, 20 ans. Est resté à l'hôpital du 23 juin au 12 juillet 1891 avec une pyrexie rémittente. Y est revenu le 29 octobre 1891 avec une pyrexie chronique, rémittente et intermittente, qui a duré presque continuellement jusqu'au 29 mars 1892 (5 mois). A l'autopsie, apparences dues à l'insuffisance mitrale qui a été la cause immédiate de la mort. Plaques de Peyer normales et pas d'ulcération. Rate élargie. Très nombreuses colonies de *Mic. Melitensis* dans tous les tubes ensemencés avec la rate.

J'ai, dans un grand nombre de ces cas, obtenu des générations successives en cultures pures de ce micrococcus : je n'ai trouvé avec lui aucun autre microbe présent dans des circonstances semblables, et je ne connais pas d'autre maladie où on le trouve, bien que je l'aie recherché dans divers cas mortels provenant d'autres causes.

Bruce<sup>1</sup> a introduit deux fois des cultures pures de ce microbe dans la circulation d'un singe bien portant, et a amené une fièvre analogue à la fièvre méditerranéenne. J'ai répété 4 fois la même expérience.

EXPÉRIENCE I. — Petit singe mâle, resté en observation deux mois, pendant lesquels son appétit est resté bon et sa température normale. On a fait une émulsion, avec 1 c. c. de bouillon stérilisé, d'une colonie retirée d'une culture sur gélose du foie de H. H... (3<sup>e</sup> cas), et on l'a injectée profondément dans les muscles de l'avant-bras gauche, en prenant les précautions usuelles, et après avoir soigneusement lavé et purifié la région d'inoculation. Il ne s'est rien produit au siège de la piqure, mais le singe a présenté une forme typique de la pyrexie, et, tué le seizième jour, lorsque sa température était de 40°,6, il a offert des apparences morbides caractéristiques. Nombreuses colonies du *M. Melitensis* par ensemencement du foie, de la rate, du sang retiré du cœur avec des instruments stérilisés, 5 minutes après la mort, après ligature des gros vaisseaux. A l'aide d'une aiguille fixée à un tube stérilisé et enfoncée dans le ventricule, on a retiré un peu de sang qu'on a ensemencé après avoir rejeté les premières et les dernières gouttes. (Tracé n° 8.)

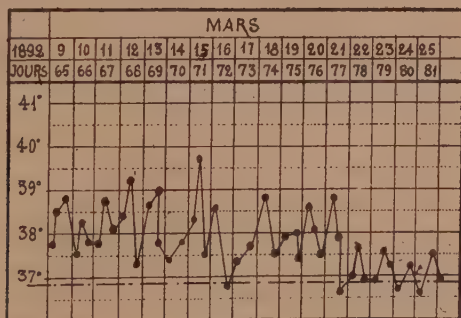
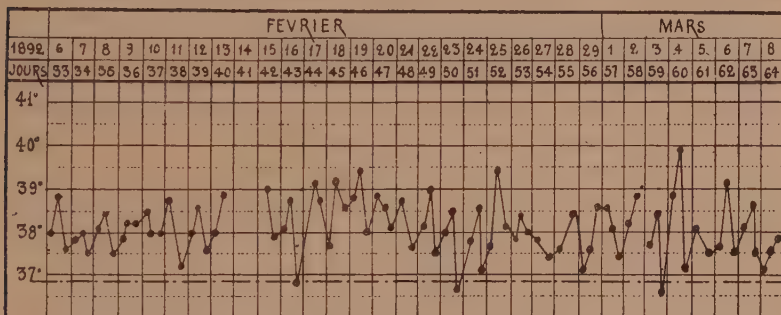
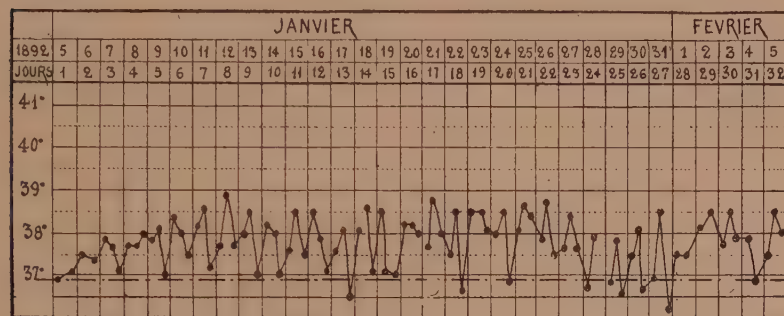


Tracé n° 8.

1. Ce volume, p. 303.



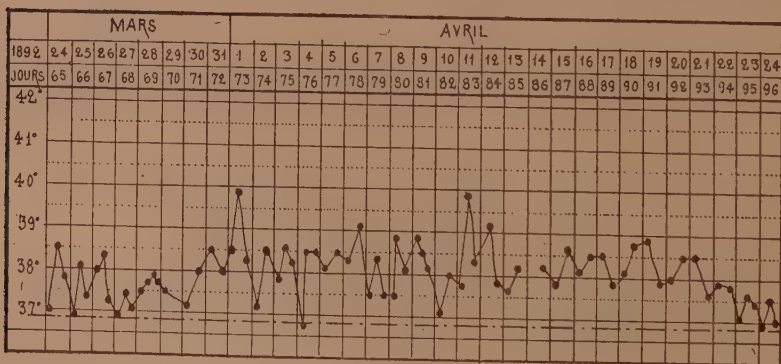
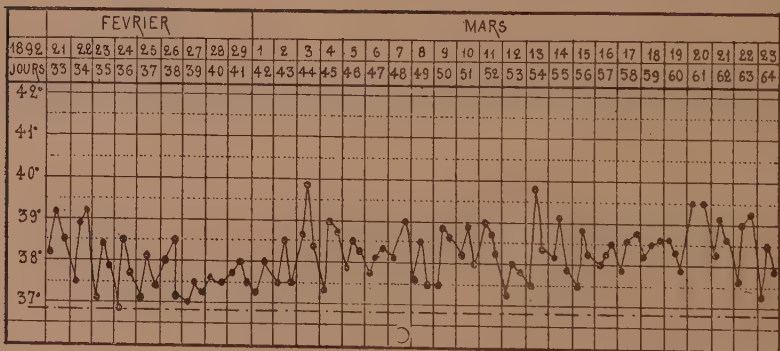
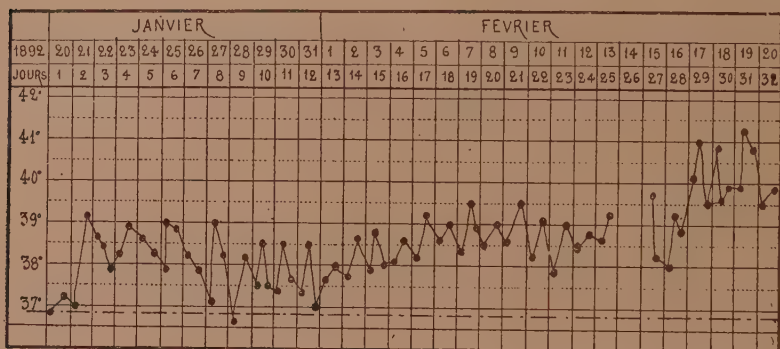
EXPÉRIENCE II. — Un petit singe africain mâle, en observation depuis un mois et en bonne santé, a été inoculé comme le précédent, dans les muscles de l'avant-bras gauche, avec les cultures provenant du sang de l'expérience I. Il a eu pendant deux mois une pyrexie chronique caractéristique (voir le tracé n° 9).



Tracé n° 9.

EXPÉRIENCE III. — Singe plus gros, femelle, espèce bonnet. En observation depuis 3 mois et en bonne santé. Inoculé dans les muscles de la cuisse droite avec des cultures provenant de la rate de l'expérience I. Forme très caractéristique de la pyrexie (voir le tracé n° 10) et en même temps symptômes rhumatismaux. Ces deux singes ont beaucoup perdu de leur poids, quoique

bien nourris et soignés, mais ils ont fini par se rétablir. Les températures étaient prises tous les jours à 8 heures matin, 2 heures et 6 heures 30 du soir.



Tracé n° 10.

Le *Micrococcus melitensis* a déjà été décrit, et il suffit de rappeler qu'il est un peu ovoïde, qu'il croît lentement même aux températures les plus favorables (37-39° c.) sur une surface de gélose avec 1,50/0 de

peptone. A cette température, les colonies deviennent visibles à l'œil nu 120 à 125 heures après inoculation au moyen d'une rate humaine, et semblent des perles plates reposant à la surface de la gélose.

Elles ne poussent pas de prime abord sur de la gélose un peu plus alcaline que ne l'est le sang, mais, par cultures successives sur des milieux d'alcalinité croissante, on peut les faire pousser sur des milieux très alcalins. La meilleure méthode est d'inoculer avec de la rate humaine du bouillon qu'on répartit ensuite dans des tubes à gélose. En gouttes pendantes, on les trouve sous forme de coccus et de diplo-coccus, avec parfois, spécialement lorsque la culture a lieu sur gélose alcaline, une tendance à former de courtes chaînes (fig. 11), que le

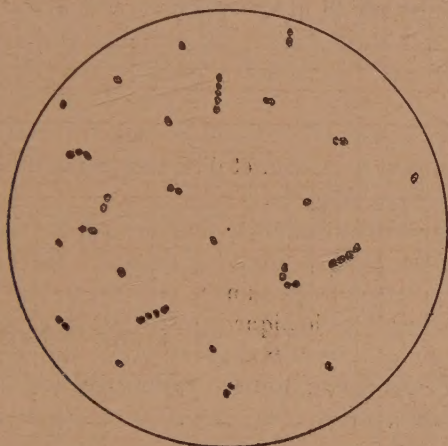


Fig. 11.

moindre effort disloque. Ces coccus se colorent très bien avec le bleu de gentiane, mais se décolorent très vite lorsqu'on les traite par l'alcool ou tout autre agent déshydratant et décolorant.

*Épidémiologie.* — La maladie a un caractère endémique et épidémique à la fois. Parmi les troupes de Malte, tandis que le taux d'admission pour mille dans les hôpitaux est demeuré assez constant dans les derniers trente-trois ans (excepté à de certains moments, où entrerait en action quelque influence définie et générale), celui des fièvres simples continues (fébricules et fièvre méditerranéenne) s'est régulièrement élevé lorsqu'on le distribue par cycles de sept ans. Le maximum a été de 269,5 p. 1,000 en 1859, et le minimum 91,2 en 1888.

En ce qui concerne la gravité de la maladie, on peut signaler une amélioration sensible, et la mortalité a déchu de 3,08 à 0,92 pour mille. Les épidémies sérieuses sont devenues rares depuis 1873, et les cas rapidement mortels sont rares et largement espacés. Cette améliora-



tion est probablement due à une diminution dans la puissance des virus, provenant sans doute de la diminution ou de la suppression des foyers de contagion sous l'influence des mesures sanitaires. Les taux d'entrée dans les hôpitaux et de mortalité, calculés sur chaque période de sept ans, ont passé ensemble par leur maximum, mais le second chiffre est descendu plus tôt et plus vite que le chiffre des hospitalisés. Enfin le taux d'admission pour les affections rhumatismales, qui sont la conséquence ordinaire de la fièvre méditerranéenne, a subi les mêmes variations et la même diminution que la fièvre elle-même.

Bien que les fièvres paludéennes ne soient pas endémiques à Malte, les variations saisonnières de la fièvre méditerranéenne correspondent exactement à celles de ce qu'on appelle le poison malarique. Pourvu que la chaleur soit assez grande, on peut dire aussi que le taux d'admission pour fièvre méditerranéenne véritable varie exactement en sens inverse de celui de la quantité et de la persistance des pluies, en ajoutant que la pluie pendant les chaleurs est toujours suivie d'une augmentation d'activité dans le poison, et d'un accroissement soudain et temporaire du chiffre des attaques.

Depuis les premiers documents anglais sur cette maladie, en 1816, cette fièvre a paru chaque été, distinctement localisée sur certains points, d'où elle éclatait fréquemment sous forme épidémique. Elle a toujours été nettement endémique dans : 1° les baraquements, maisons et hôtels construits par les chevaliers de Malte du commencement du xvi<sup>e</sup> à la fin du xviii<sup>e</sup> siècle; toutes ces constructions ont toujours été encombrées et insalubres, bien qu'on les ait améliorées peu à peu; 2° dans les terrains avoisinant ces vieux conduits creusés dans la roche poreuse; ces canaux ont servi d'égouts pendant de longues années: ils servent souvent de drains pour les eaux de surface en hiver et au printemps, et restent secs en été et en automne; 3° sur les navires à l'ancre dans notre port sale et sans marée.

La fièvre n'est pas contagieuse d'homme à homme, et je n'ai jamais trouvé de raisons d'incriminer la nourriture ou les eaux. L'étude des documents et des souvenirs recueillis pendant les soixante-dix dernières années, et les résultats de mes recherches pendant quelques épidémies localisées récentes, m'ont conduit à penser que l'existence de cette fièvre à Malte et à Gibraltar est en relation avec les déjections humaines, et il y a de bonnes raisons de croire que le poison est de nature aérienne, s'élevant de la matière fécale ou organique des sols poreux lorsque vient la sécheresse. Il y a aussi une relation étroite entre la fréquence des cas survenant parmi les marins et celle des baignades dans notre port contaminé par les égouts, ou de l'exposition aux émanations de la vase dans les bassins à sec. J'ai été très

frappé de retrouver, durant mes récentes visites à Tunis et à Naples, les mêmes conditions favorables au développement de cette maladie. La lenteur du développement de ce microbe et les hautes températures nécessaires pour sa culture m'ont empêché d'apporter à ce sujet des preuves bactériologiques, mais je n'ai pas non plus de preuves contraires ; l'avenir décidera.

Cette fièvre tient donc cliniquement une place entre la fièvre typhoïde et la malaria, mais s'en différencie par la présence d'un microorganisme spécifique autant que par l'absence du bacille d'Eberth et de l'hématozoaire de Laveran. Elle paraît être une fièvre contagieuse d'un type mobile, caractérisée par une durée indéfinie et une marche irrégulière, causée par un poison du sang d'origine fécale et capable de prendre une forme aérienne organisée. Ce n'est en tout cas pas une forme abortive, ou modifiée par le climat, de la malaria ou de la fièvre typhoïde.

---

## INSTITUT PASTEUR

---

### *Personne morte de rage pendant le traitement.*

MERMONT (MELCHIOR), chef cantonnier en retraite, à Bonneville (Haute-Savoie), mordu le 14 juillet par un chien reconnu enragé à l'autopsie, traité à l'Institut Pasteur du 18 juillet au 6 août.

Les morsures au nombre de dix siégeaient sur les deux faces de la région métacarpienne de la main gauche : trois d'entre elles étaient très pénétrantes.

Le 6 août, Mermont ressent des fourmillements dans la main gauche, il présente de la paralysie flasque avec anesthésie, localisées à l'avant-bras et à la main gauche, pas d'hyperexcitabilité. Le soir, il mange d'assez bon appétit, se montre assez gai, mais se plaint en se couchant que la paralysie gagne le bras droit. Dans la nuit, il a une courte crise, se débat quelques instants dans son lit et meurt. Sur le désir formel de la famille, l'autopsie n'a pu être faite. Il est donc impossible de dire à quelle affection a succombé Mermont.

---



## INSTITUT PASTEUR.

STATISTIQUE <sup>1</sup> DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE, — JUILLET 1893.

	A			B			C		
Morsures à la tête { simples . . . . .	»	»	»	5	10	»	1	1	
et à la figure { multiples . . . . .	»	»	»	5	»	»	»	»	
Cautérisations efficaces . . . . .	»	»	»	»	»	»	»	»	
— inefficaces . . . . .	»	»	»	7	»	1	»	»	
Pas de cautérisation. . . . .	»	»	»	3	»	»	»	»	
Morsures aux mains { simples . . . . .	»	1	»	27	46	»	4	14	
multiples . . . . .	»	1	»	19	»	10	»	»	
Cautérisations efficaces . . . . .	»	»	»	»	»	»	»	»	
— inefficaces . . . . .	»	»	»	22	»	10	»	»	
Pas de cautérisation. . . . .	1	»	»	24	»	4	»	»	
Morsures aux mem- { simples . . . . .	»	2	»	21	44	»	15	34	
bres et au tronc { multiples . . . . .	»	2	4	»	23	»	19	»	
Cautérisations efficaces . . . . .	»	»	»	»	»	»	»	»	
— inefficaces . . . . .	2	»	»	21	»	16	»	»	
Pas de cautérisation. . . . .	2	»	»	24	»	18	»	»	
Habits déchirés. . . . .	4	»	»	32	»	30	»	»	
Morsures à nu. . . . .	»	»	»	12	»	4	»	»	
Morsures multiples en divers points du corps. . . . .	»	»	»	2	2	»	»	»	
Cautérisations efficaces . . . . .	»	»	»	»	»	»	»	»	
— inefficaces . . . . .	»	»	»	1	»	»	»	»	
Pas de cautérisation. . . . .	»	»	»	1	»	»	»	»	
Habits déchirés. . . . .	»	»	»	»	»	»	»	»	
Morsures à nu . . . . .	»	»	»	2	»	»	»	»	
<hr/>									
Totaux. { Français et Algériens . . . . .	5	5	89	102	45	49			
Etrangers. . . . .			13		4				
	A			B			C		
<hr/>									
TOTAL GÉNÉRAL . . . . . 156									

Les animaux mordeurs ont été : chats, 15 fois ; mouton, 1 fois ; chiens, 140 fois.

Le Gérant : G. MASSON.